

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N° 179

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Renée BOUTET de MONVEL-VERRON

Née le 23 juillet 1917, à Combleux (Loiret)
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION DES SULFAMIDES
SUR LES LEUCOCYTES

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Renée BOUTET de MONVEL-VERRON

Née le 23 juillet 1917, à Combleux (Loiret)
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION DES SULFAMIDES
SUR LES LEUCOCYTES

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.).. Physique.
 DESOILLE.... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROCQ	
CATHALA		CADENAT.....	
CHABROL		GATELLIER...	
CHEVALLIER....		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.)...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY.....	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR ALBERT VERRON

Chirurgien-chef de l'Hôpital Auban-Moët d'Epernay
Président des Syndicats médicaux du Nord-Est

A MES PARENTS

A MON MARI

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique médicale à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,
où nous espérons répondre à son intention,
et nous a fait l'honneur d'en accepter la
présidence.*

A MON MAITRE, M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Professeur de Clinique infantile à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine

A qui nous témoignons notre reconnaissance pour nous avoir permis de recueillir dans son Service la plupart de nos observations.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR RATHERY
M. LE PROFESSEUR LENORMAND
M. LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE
M. LE PROFESSEUR FIESSINGER

Externat :

M. LE DOCTEUR PICOT
M. LE DOCTEUR BOPPE
M. LE DOCTEUR GANDY
M. LE PROFESSEUR METZGER
M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT
M. LE DOCTEUR LEVESQUE
M. LE DOCTEUR LÉCHELLE
M. LE DOCTEUR DUFOUR
M. LE DOCTEUR DECOURT
M. LE DOCTEUR HEUYER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DES SULFAMIDES SUR LES LEUCOCYTES

Introduction.

Les diverses actions secondaires des dérivés sulfamidés sur l'organisme ne donnent lieu, moyennant les précautions élémentaires, que très exceptionnellement à de véritables accidents, surtout si l'on songe à l'extrême diffusion pratique que valent à ces médicaments leur polyvalence et leur efficacité.

L'intérêt de leur étude, notamment de leur action sur les leucocytes, peut être grand néanmoins, tant au point de vue **physio-pathologique**, par les renseignements qu'elle peut apporter sur le mécanisme d'action des sulfamides, qu'au point de vue **pratique**, en précisant certains points dans les contre-indications, les modalités et les précautions du traitement sulfamidé.

Aussi nous attacherons-nous ici, non pas tant aux cas extrêmement rares où cette action a produit des *accidents graves* (agranulocytose), qu'à son *aspect général dans les cas courants* :

— *Action sur la formule normale, véritable étude*

physiologique de l'action des sulfamides, qui réalise l'aspect élémentaire de la question.

- *Action sur la formule pathologique* et son évolution dans les diverses affections, c'est-à-dire modifications que paraissent apporter ces médicaments aux leucocytes et aux réactions du système hématopoïétique au cours des perturbations multiples que crée la maladie. C'est une part de l'étude de son « influence profonde, suivant l'expression de BÉTHOUX, sur le complexe microbe-terrain qui caractérise la maladie infectieuse ».

Nous envisagerons ici, essentiellement, les deux produits les plus couramment employés :

- 1162 F, paramino-phénylsulfamide, sulfanilamide des auteurs anglais, encore appelé prontylin ou prontosil album, spécialisé en France sous de multiples noms : Néo-coccyll, Septoplix, etc...
- et M. B. 693, paraminophénylsulfamidopyridine, sulfapyridine des auteurs anglais, spécialisé en France sous le nom de Dagénan.

Notre travail sera basé sur l'ensemble des travaux déjà publiés sur ce sujet, pour la plupart américains, qui sont multiples mais plus ou moins systématiques ; nous y ajouterons quelques observations personnelles, provenant presque toutes du Service de M. le Professeur NOBÉCOURT et que nous devons à sa bienveillance.

I

Action sur la formule normale.

Nous tâcherons de la dégager des travaux publiés, auxquels nous avons à ajouter 3 observations personnelles. Les cas de gonococcies, où la formule reste souvent sensiblement normale, du fait du caractère local de l'infection, seront en général les plus utilisables.

BRITTON et HOWKINS ont rapporté leur étude de 50 malades atteints d'affections aussi diverses que possible, dont l'examen de sang préliminaire montrait un chiffre leucocytaire normal et qui, tous, reçurent quotidiennement, pendant 14 jours, 1,50 gr. de 1162. On leur fit, outre la numération préliminaire, 2 numérations par semaine pendant la durée du traitement et les 2 semaines suivantes, avec toutes les précautions possibles pour assurer leur exactitude (même heure de la journée, même observateur). On avait eu soin d'éliminer tout malade ayant antérieurement reçu déjà un traitement sullamidé ou présenté un symptôme quelconque d'idiosyncrasie.

La *leucocytose*, dans 32 de ces 50 cas, ne subit aucune modification notable ; dans 14 cas, elle tomba entre 5.000 et 4.000, et dans 4 cas entre 4.000 et 3.000. Le chiffre le plus bas fut de 3.200 qui fut trouvé 2 fois.

Les chiffres les plus bas furent trouvés, dans 2 cas, à la

fin de la 1^{re} semaine ; dans 3 cas, la 2^e semaine et dans 9 cas, la 3^e. Les chiffres inférieurs à 4.000 furent, tous les 4, trouvés au cours de la 3^e semaine.

La *courbe* de la leucocytose moyenne montre sa tendance à baisser nettement pendant la 1^{re} semaine, à rester basse la quinzaine suivante, remontant à la normale vers la fin de la 3^e semaine.

La *polynucléose*, dans 23, soit 46 % des cas, tomba à un moment au-dessous de 3.000 (soit environ 50 %) ; dans 12 cas, au-dessous de 2.500 (environ 41,6 %) ; dans 5 cas, au-dessous de 2.000 (environ 33,3 %).

Les chiffres les plus bas furent presque invariablement trouvés à la fin de la 2^e ou au début de la 3^e semaine.

La *courbe* de la polynucléose moyenne montre pendant les 2^e et 3^e semaines une baisse accentuée (plus que celle de la leucocytose moyenne) suivie d'une remontée progressive (un peu plus tardive et lente que celle de la leucocytose totale moyenne).

Les *lymphocytes* ne présentèrent presque aucune modification de leur chiffre total par mmc.

La *courbe* de leur moyenne reste sensiblement rectiligne.

Les *monocytes*, dans 22 cas (soit 44 %), s'élevèrent au-dessus de 500 par mmc. (environ 8,3 %) ; dans 9 cas, au-dessus de 750 (environ 12,5 %). Le chiffre le plus élevé trouvé ici fut de 935 pour une leucocytose totale de 5.500 (soit 17 %).

Ces modifications se virent surtout pendant la 2^e et 3^e semaines.

Les *éosinophiles*, dans 7 cas, dépassèrent 400 par mmc. (environ 6,6 %) et, dans 3 cas, 500 (environ 8,3 %).

Le chiffre le plus élevé fut de 870 pour 8.700 leucocytes (soit 10 %).

La *courbe* de leur moyenne montre une très légère élévation, un peu irrégulière.

Les auteurs signalent que légère éosinophilie et rash cutané vont généralement de pair.

Des autres travaux, tous moins rigoureux, quelques-uns méritent cependant, d'être rapportés ici.

MASSON étudie les formules sanguines avant et après le traitement de 17 cas de blennorrhagie par le 693. La moyenne de ses formules avant traitement comporte, comme seule anomalie, une polynucléose un peu accentuée. Mais si l'on ne considère, parmi ces cas, que les 6 qui ont une formule initiale tout à fait normale, les conclusions sont exactement les mêmes que celles de l'ensemble ; la dose totale moyenne de 693 est alors de 14 gr. ; les chiffres après traitement montrent :

— *Diminution des polynucléaires neutrophiles* (leur moyenne passe de 66, 1 avant à 57,6 % après traitement).

— *Augmentation relative des lymphocytes et moyens mono.* (de 25,8 à 29,8 %).

— *Augmentation des éosinophiles* (de 1,5 à 2,8 %).

— *Apparition de formes jeunes de la série polynucléaire* (myélocytes : de 0,5 à 1,1 %).

MASSON indique encore que les modifications disparaissent rapidement quand on cesse le traitement, mais pas toujours aussitôt. Un de ses malades par exemple, D. E..., avait le 13 avril, à la fin du traitement, une formule peu altérée (poly. neutro. : 62 % ; éosino. : 1,5 ; moyens mono. : 25,5) ; le 25 avril, quoique le malade n'ait plus consommé de 693 dans l'entre-temps, la formule est plus altérée (poly. neutro. : 54 % ; éosino. : 5 ; moyens mono. 33) ; 15 jours plus tard, le 10 mai, elle est redevenue normale.

Citons encore quelques travaux sur des sujets traités par 1162 F :

LACASSAGNE et Mme MASSIA ont rapporté les résultats de leur étude sur 40 cas de gonococcie. Les examens de sang furent pratiqués avant traitement, au 7^e, au 14^e et

parfois au 21^e jour après le début du traitement par le 1162 (4 gr. par jour $\times$ 7 jours, puis 3 gr. par jour $\times$ 7 jours, au total 49 gr. en 14 jours). Les chiffres leucocytaires initiaux étaient sensiblement normaux, réserve faire d'une légère hyperpolynucléose.

Sur leurs 40 malades, 30 n'ont présenté aucune modification hématologique ; 5 ont présenté quelques modifications légères (*diminution des G. B. aux dépens des poly.*, légère augmentation des moyens et grands mono. ; chez 3 : petite éosinophilie de 3 à 8 % liée à des érythèmes cutanés ; chez 2 : apparition de métamyélocytes) ; 5 enfin ont présenté des modifications importantes (baisse à 3.600 G. B. dont 46 % de poly., baisse à 4.100 dont 64 % de poly., baisse légère à 6.000 mais avec neutropénie à 48 %...). Les auteurs font remarquer que ces modifications se voient surtout chez des sujets ayant un *état général médiocre*. Ils notent aussi que les chiffres abaissés reviennent rapidement à la normale après cessation du traitement.

BARBEILLON et NICOLAIDIS, sur 48 malades atteints de gonococcie ou d'uréthrite banale, traités par le 1162 à des doses variant de 10 à 30 gr. et auxquels ils firent des examens de sang avant et après traitement, ont trouvé :

- Chez 20 d'entre eux (soit 40 %), des *modifications insignifiantes* ;
- Chez 5 (soit 10 %), une *augmentation des G. B.* pour laquelle le rôle du 1162 leur paraît discutable ;
- Chez 6 (soit 12 %), une *diminution notable des G. B.*

Les modifications de la formule ont été diverses :

- Chez certains : rien de particulier ;
- Chez d'autres : augmentation des poly-neutro ;
- Quelques cas de neutropénie (49, 47, 42, 30 %) associée à des modifications importantes des hématies.
- Les moyens mono. ont tendance à augmenter après le traitement ;

- Les lymphocytes et grands mono. présentent aussi quelques variations, dans un sens ou dans l'autre, mais très limitées.

Parmi les cas rapportés par BIGLER, CLIFTON et WERNER, 6 avaient une leucocytose normale avant le traitement par 1162.

Parmi eux : 1, atteint d'une infection avec fièvre, ne présenta *aucune modification* de la leucocytose. Sur 3 atteints d'infections sans fièvre, 2 présentèrent pendant le traitement une *leucopénie avec neutropénie légère* (jusqu'à 45 %). Chez les 2 qui ne présentaient aucune infection (porteurs de germes), il n'y eut *aucune modification* leucocytaire.

Chez les 6 malades de CAMPBELL dont la leucocytose initiale était normale et qui reçurent de 7 à 123 gr. de 1162, le chiffre leucocytaire resta *inchangé*. Cependant 3 d'entre eux présentèrent un accroissement de plus de 2 % du taux des réticulocytes.

Voici encore quelques résultats d'études sur des sujets traités par le 693 :

ERSKINE et JOHNSON rapportent que sur 250 cas de gonococcie traités par le 693 (3 gr. par jour $\times$ 15 jours, puis 1,50 gr. par jour $\times$ 7 jours, et pour les plus récents de ses cas : 3 gr. par jour $\times$ 5 jours ; puis 1,50 gr. par jour $\times$ 5 jours) une petite proportion de cas présenta une légère mais nette dépression de la leucocytose totale avec neutropénie et lymphocytose relative. Ce fait n'eut aucune suite sérieuse et la leucocytose revint à la normale rapidement dès la cessation du médicament.

LLOYD ERSKINE ont trouvé sur 36 malades (hommes adultes atteints de gonococcie, sans fièvre) recevant 3 gr. par jour de 693 pendant un temps variable (certains jus-

qu'à 50 gr. en 3 semaines) 4 cas de *granulocytopénie* (soit dans $\frac{1}{9}$ des cas) et sur 5 fillettes atteintes de vulvo-vaginite gonococcique traitées pendant 4 jours au 693 à une dose quotidienne de 0,75 gr. à 1,50 gr., 1 cas de *granulocytopénie*.

Nous avons à ajouter 3 observations personnelles :

Obs. 1. — Cha..., otite traitée par 693 (4 gr. par jour $\times$ 2 jours, puis 3 gr. par jour $\times$ 2 jours, 2 gr. par jour $\times$ 2 jours, 1 gr. par jour $\times$ 2 jours). Dose totale : 20 gr. en 8 jours, du 5 au 13 février 1941.

Dates	Dose de 693 reçu	G. B.	P. N.	E.	M. et G. M.	L.
6.2.41	4 gr.	8.437	67	2	23	8
8.2.41	11 gr. en 3 j.	8.125	52	1	24	21
12.2.41	20 gr. en 8 j.	5.625	51	1	28	20
17.2.41	0 gr. dep. 5 j.	6.800	55	2	38	5
19.2.41	0 gr. dep. 7 j.	6.875	61	1	22	16

Noter la baisse nette de la leucocytose, qui remonte dès cessation du traitement ; la baisse de la polynucléose, relativement un peu plus accentuée, surtout plus précoce et plus prolongée.

Pas de modification notable des autres éléments, si ce n'est la monocytose marquée juste après la fin du traitement.

Obs. 2. — Gra..., uréthrite gonococcique. Même traitement. D. T. : 20 gr. en 8 jours, du 12 au 19 février 1941.

Dates	Dose de 693 reçu	G. B.	P. N.	E.	M. et G. M.	L.
13.2.41	4 gr.	6.750	64	2	25	9
17.2.41	18 gr. en 6 j.	4.250	66	2	23	9
19.2.41	20 gr. en 8 j.	7.125	55	2	33	10

Noter l'apparition de leucopénie, très passagère, disparue avant la fin du traitement. Ici par contre, la polynucléose ne baisse que plus tardivement. Monocytose accentuée à la fin du traitement.

OBS. 3. — War..., uréthrite gonococcique. Même traitement. D. T. : 20 gr. en 8 jours, du 11 au 19 février 1941.

Dates	Dose de 693 reçu	G. B.	P. N.	E.	M. et G. M.	L.	Varia.
12.2.41	4 gr.	6.350	62	3	19	15	1 mastzell.
18.2.41	18 gr. en 6 j.	6.200	57	3	27	13	0
20.2.41	20 gr. en 8 j.	6.120	53	2	31	8	1 mastzell.

Noter la baisse de la polynucléose plus marquée et plus précoce que celle de la leucocytose.

Nous pouvons encore citer le cas, d'un sujet, qui, sans être atteint d'aucune infection, reçut le même traitement et présenta vers le 7^e jour une leucopénie entre 3 et 4.000 avec neutropénie à 32%.

De l'ensemble de ces travaux, les résultats sont, en somme, vraiment concordants :

Le 1162 et le 693 paraissent avoir une action sur une formule leucocytaire normale ; ils la modifient, d'une façon inconstante mais fréquente, dans le sens d'une leucopénie légère et d'une neutropénie qui semble plus précoce, un peu plus accentuée et plus durable.

Leucopénie et neutropénie, généralement associées, ne le sont cependant pas toujours ; elles ne semblent pas liées d'une façon constante ni précise.

Accessoirement, on trouve souvent aussi :

— une légère élévation de la monocytose,

- une éosinophilie discrète (qui va généralement de pair avec un rash cutané),
- et parfois apparition de formes jeunes (méta-myélocytes ou myélocytes).

Ces modifications qui n'ont aucun rapport apparent avec l'efficacité du médicament, se voient surtout vers la fin du traitement ou au bout d'une quinzaine de jours de traitement, peuvent se prolonger ou même s'accroître encore un certain temps après la fin de celui-ci ; elles sont toujours légères, sans traduction clinique et décelées seulement par leur recherche systématique. Souvent marquées chez les sujets qui ont un état général médiocre, elles semblent *sans rapport constant, dans leur intensité, avec la dose totale de médicament ingéré*, et ce fait indique une *sensibilité individuelle variable*.

Interprétation de cette action.

L'action des sulfamides est ici jugée à l'état pur, sans être troublée par l'évolution d'une affection en cours. S'agit-il d'une *action toxique* sur les globules blancs ? Il semble bien que l'on doive la considérer comme telle : il s'agit, en effet, d'une action *secondaire* (puisqu'elle n'a aucun rapport avec l'efficacité du médicament), qui se fait dans un sens nettement *défavorable*, en particulier à la phagocytose, et qui paraît *dépendre dans une certaine mesure de la dose ingérée*,

quoique fort influencée par la prédisposition individuelle.

Pour la plupart des corps considérés comme ayant une action toxique sur les globules blancs, ce qui est bien connu, c'est qu'ils peuvent déterminer des agranulocytoses. On a peu de renseignements sur les cas où ils auraient une *action légère*, qui sont, en fait, rarement surpris. On en a cependant des exemples fréquents pour le benzène et les carbures volatils, depuis que la surveillance systématique des ateliers à ce point de vue fait déceler les formes frustes de cette intoxication.

Citons notamment une statistique récente, celle de LANGELEZ et ses collaborateurs (28.1.1940) (1) : examen du sang chez 20 ouvriers exposés aux vapeurs de carbures volatils : 55 % ont une diminution notable des G. B. ; 70 % ont une diminution notable des neutrophiles.

La neutropénie est donc, là aussi, plus fréquente ou *plus précoce* que la leucopénie, d'une façon qui paraît absolument analogue à ce que nous avons souvent trouvé dans les cas où les sulfamides ont une action légère sur les G. B.

Il semble donc que l'on puisse déjà *rattacher les sulfamides au groupe des corps susceptibles d'avoir une action toxique sur les globules blancs.*

1. LANGELEZ et collaborateurs, Le contrôle hématologique des intoxications par les hydrocarbures volatils. *Bruxelles médical*, t. 20, n° 13, 28.1.1940, p. 430-441.

Rapports avec la moelle osseuse. — L'irritation de la moelle que traduit l'apparition fréquente dans le sang circulant de quelques formes jeunes, résulte-t-elle d'une action toxique directe sur la moelle ou bien d'une réaction de la moelle secondaire à la neutropénie ? Masson, qui seul donne un avis sur ce point, conclut de son étude à une intoxication directe ; le premier signe de son irritation, dit-il, consiste en l'apparition de myélocytes et métamyélocytes (qui serait antérieur pour lui aux autres modifications), le second stade étant marqué par la convergence du nombre des polynucléaires, et des lympho. et moyens mono. Cependant ce point nous paraît loin d'être suffisamment établi. La question ne peut encore être tranchée.

II

Action sur la formule pathologique.

Nous nous attacherons particulièrement à son étude au cours de la pneumonie, affection où la leucocytose et la formule leucocytaire évoluent d'une façon particulièrement précise.

A. — PNEUMONIE

Le traitement de la pneumonie par le 693 a été l'objet de très nombreuses publications dont très peu cependant traitent des modifications sanguines. Le mode d'administration du médicament est, le plus couramment, celui précisé par EVANS et GAISFORD : 2 gr. à l'entrée, puis 1 gr. toutes les 4 heures pendant 72 heures, puis 1 gr., 3 fois par jour jusqu'au retour à la normale de la température. La dose totale est ainsi de 20 à 26 gr. en 3 à 5 jours.

Dans l'ensemble, il ressort que l'évolution de la maladie est favorablement modifiée. Des cas paraissant très sévères guérissent vite. Les complications sont beaucoup plus rares. La mortalité est fortement

abaissée. *La guérison* est en règle beaucoup plus rapide. *Ses éléments* sont diversement modifiés. Quelles modifications subit parmi eux, la *courbe leucocytaire* ?

Rappelons d'abord ses caractères si bien connus au cours de la pneumonie classique [LOEPER (1)] :

La *leucocytose* s'élève à 18 à 24.000, présente une légère baisse pendant la période d'état, se maintenant néanmoins de 18 à 20.000 ; après un nouveau maximum juste avant la crise, elle tombe, mais moins vite que la température et atteint la normale le lendemain de la défervescence.

La *polynucléose*, dans les cas typiques, lui est absolument parallèle. Elle atteint 85 %.

Voyons ce qui advient lorsque la pneumonie est traitée par le 693.

EVANS et GAISFORD, certes, comparant leurs 100 cas traités à leurs 100 cas témoins, disent seulement que les chiffres ne sont pas différents dans les 2 séries. Mais ils n'étudient pas ces chiffres en détail.

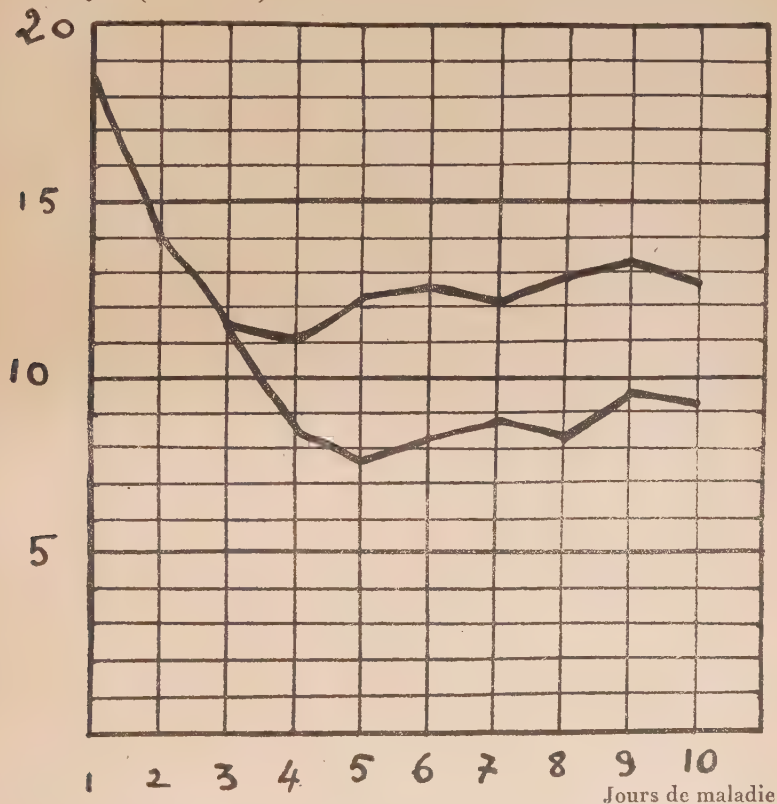
BARNETT et collaborateurs, sur les 7 cas de pneumonie qu'ils rapportent, disent avoir trouvé, à l'entrée, des chiffres normaux de pneumonie à la période d'état, puis une chute relativement rapide, quoique moins rapide que la défervescence.

MORGAN et DETWEILER d'une part, BURNETT d'autre part, donnent des renseignements précis qui valent d'être rapportés.

1. LOEPER, *Mécanisme régulateur de la composition du sang* Th. Paris, 1903.

MORGAN et DETWEILER, après avoir fait des examens de sang systématiques quotidiens au cours de 70 pneumonies, établissent la courbe de la leucocytose du 1^{er} au 10^e jour. Elle montre, pour la moyenne de tous les cas, une chute de 18.500 à 11.500 en 2 jours ; puis, après être res-

Leucocytes (en milliers).



MORGAN et DETWEILER. — Courbe leucocytaire de 76 pneumonies traitées par le 693 (moyenne de tous les cas et moyenne excluant les cas où la leucocytose est restée supérieure à 12.000).

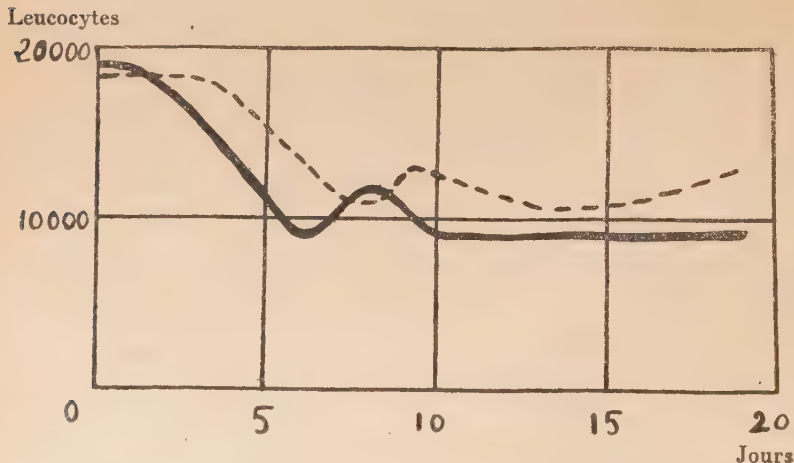
tée stationnaire 2 jours, la leucocytose s'élève légèrement de nouveau du 5^e au 9^e jour à 13.200, pour redescendre ensuite.

Les auteurs soulignent que, dans 35 cas, soit la moitié des cas étudiés, il persista après 3 jours une hyperleucocytose supérieure à 12.000, qui correspondait dans 65 % des cas à une complication nette (dont 46 % pulmonaires, et les autres diverses).

La leucocytose moyenne des autres cas (seuls vrais cas donc de pneumonie pure) restait à partir du 3^e jour dans les limites de la normale ; sa chute était plus prolongée, jusqu' à 7.600 le 5^e jour ; elle était suivie également d'une petite réascension à 9.500 le 9^e jour suivie à son tour d'une légère baisse.

Dans 8 de ces 76 cas (soit environ 10 %) il y eut une leucopénie (au-dessous de 5.000). Nous y reviendrons plus loin.

BURNETT, qui a suivi au point de vue sanguin « un certain nombre » des cas de DREOSTI traités au 693 (la moitié environ, traités dès le 1^{er} jour de la maladie, beaucoup aussi traités seulement le 2^e ou 3^e jour) résume ses résultats



BURNETT. -- Courbe montrant l'allure de la leucocytose dans les cas traités par le 693 (—) et dans les cas témoins (---).

et trace une courbe montrant l'allure de l'évolution de la leucocytose ; celle-ci, comme on peut le voir, présente immédiatement une baisse qui s'avère beaucoup plus rapide et accentuée que la légère baisse habituelle lors de la période d'état (elle passe de 19.500 initialement, à 9.500 au bout de 5 à 6 jours), donc en moyenne 2 à 4 jours après retour à la normale de la température. Cette chute est suivie d'une légère réascension atteignant 11 à 12.000 vers le 8^e jour. Elle revient ensuite aux chiffres de 8 à 9.000 où elle se maintient à partir du 11^e jour.

Ces résultats concordent bien avec ceux de MORGAN et DETWEILER :

Chute presque immédiate et progressive jusqu'au 5^e, 6^e jour (11.500 ou 9.500), suivie d'une petite réascension passagère (12.000 ou 13.200) du 6^e au 8^e, 9^e jour.

Comparaison avec la courbe classique :

La courbe baisse bien plus rapidement et complètement (9.500 au lieu de 18.000 vers le 5^e, 6^e jour).

Elle présente une réascension passagère tout à fait semblable mais peut-être un tout petit peu plus précoce (6^e, 8^e jour au lieu de 8^e, 9^e) et qui se dessine à un niveau bien plus bas (9.500-12.000 au lieu de 18.000-24.000).

La courbe que donne également BURNETT, de la leucocytose de ses cas témoins, diffère de la courbe classique parce qu'elle présente une baisse bien plus accentuée pendant la période d'état (20.000 à 10.500 du 3^e au 8^e jour). La réascension passagère de la précrise au 7^e, 9^e jour, est, de ce fait, située à un niveau également bien plus bas (10.500

à 13.000). Cette courbe est, pour ainsi dire, intermédiaire entre la courbe classique et la courbe des cas traités au 693 qui présente avec elle une analogie bien plus frappante : même pente exactement de la 1^{re} baisse ; il y a simplement décalage par précocité plus grande de tous les accidents de la 2^e courbe et parce que leur niveau est un peu plus bas.

Il y a donc, en somme, *accélération et abaissement de la courbe de guérison, mais sans différence essentielle avec la courbe classique.*

Ce fait peut ajouter peut-être un élément intéressant dans le **débat sur le mode de terminaison** de la pneumonie traitée par 693, dont nous rappellerons les éléments.

— La terminaison, pour certains (notamment rapport américain du « Council on Pharmacy and Chemistry » du 6 mai 1939, après enquête sur 2.450 pneumonies) ne se ferait pas par une crise, mais « comme une évolution très écourtée de bronchopneumonie », *en plusieurs jours.*

— Pour bien d'autres, il s'agit d'une *véritable crise*. AGRANAT (98 cas) dit même que les cas traités par 693 se terminent 2 fois plus souvent par une crise bien nette. JOLTRAIN et LEMPÉRIÈRE (près de 1.000 cas) considèrent qu'il s'agit d'une véritable crise, mais notent n'avoir *pas retrouvé la phase précritique* des classiques et attribuent ce fait au médicament.

— Dans la plupart des travaux, semble-t-il enfin, il s'agit d'une *crise dissociée*. C'est le terme qu'emploient par exemple DELORE et DEVANT.

Précisons ce qui est dit des **divers éléments** :

— *La fièvre* est stoppée presque toujours en 24 ou 48 heures, plus rarement en 3 jours. Il est intéressant de noter que la plupart des auteurs [EVANS et GAISFORD, AGR-

NAT, DREOSTI (10 % des cas), GUNNAR ALSTED, BARNETT et coll., ALESSANDRI et coll., FLIPPIN, LOCKWOOD et coll...] signalent l'extrême fréquence, surtout après l'emploi de doses modérées, d'une *petite réascension thermique* quelques jours (soit du 3^e au 6^e jour) après la chute de la température. N'est-ce pas à cause d'elle aussi, d'ailleurs, qu'ils l'aient remarquée nettement ou non, que bien des auteurs également (JOLTRAIN et LEMPÉRIÈRE, BARBIER et coll., BABONNEIX...) insistent maintenant sur la nécessité de prolonger le traitement plusieurs jours après la défervescence ?

Cette petite « pyrexie secondaire », suivant l'expression des auteurs américains, est cependant toujours passagère ; elle cède en 2 ou 3 jours avec ou sans reprise de 693.

— le ralentissement du *pouls* est moins rapide ; il ne revient à la normale que 48 heures ou plus après la température (DREOSTI).

— il en est de même de la *dyspnée* (DREOSTI).

— les crises *urinaire* et *sudorale* sont nettement retrouvées. Elles surviennent rarement en même temps que la défervescence ; le plus souvent quelques jours après et ne sont ainsi que 1 ou 2 jours en avance sur leur date habituelle sans 693.

— les *signes physiques* et *radiologiques* ne sont par contre guère modifiés par le traitement dans leur évolution et ne commencent à disparaître que vers le 10^e jour.

— la *sédimentation globulaire* [DREOSTI, BARBIER et coll. (23 cas)] reste élevée pendant plusieurs jours après la défervescence.

Nous avons vu enfin la *courbe leucocytaire*, accélérée et abaissée, mais sans différence essentielle avec la courbe classique dont elle nous semble conserver les particularités. Peut-être peut-on ainsi considérer la réascension leucocytaire légère du 6^e au 9^e jour, comme correspondant à celle habituelle de la *précrise* classique.

Il est à remarquer que cette petite réascension leucocy-

taire coïncide exactement dans le temps (6^e-9^e jour) avec la petite « pyrexie secondaire » si fréquemment signalée en clinique. Ceci pourrait amener, peut-être, à considérer comme correspondant également à cette précrise, cette légère réascension thermique que laisserait apparaître à la même date (date normale de la précrise sans 693, ou très légèrement antérieure) l'emploi de doses modérées. Nous avons vu, rappelons-le, que les crises urinaire et sudorale se retrouvent à peine en avance sur leur date normale sans 693. Tous ces faits se groupent curieusement.

Dans l'ensemble, qu'il s'agisse d'une guérison progressive ou d'une crise véritable ou dissociée, le débat ne nous semble porter, au fond, que sur le terme.

En fait, comme nos résultats le suggèrent et contribuent à le montrer, on peut dire que *la guérison se présente cliniquement d'une façon bien plus précoce et bien différente de la crise de la pneumonie classique, et que, cependant, l'analyse de ses divers éléments tend à prouver que le processus n'en est pas réellement modifié dans les dates, les particularités et l'essentiel de son cours.*

Replaçons ce fait dans le cadre des *théories modernes* sur la physiopathologie de la pneumonie qui consisterait essentiellement en un processus de sensibilisation (la commandant peut-être par une action vasomotrice).

Il semble que cadre tout à fait bien avec ces vues le fait que la pneumonie ne serait pas réellement modifiée dans ce qu'elle a de spécifique par l'emploi de cette chimiothérapie qui en abrège l'évolution fébrile et en raréfie les complications.

L'action de ce médicament ne ferait qu'atténuer ou supprimer le processus d'infection bactérienne qui ne serait qu'un phénomène surajouté à la pneumonie vraie.

M. M. RENAUD (1) suggère même que « les formes qu'on qualifiait d'écourtées et qui deviennent de plus en plus fréquentes avec les progrès de l'hygiène et de la thérapeutique seraient en réalité des formes typiques de la maladie ». En ce cas, ce seraient ces formes pures que la thérapeutique sulfamidée ne ferait que restituer, en somme, à tout coup. Mais ce qui est grave, ajoute M. M. RENAUD, « dans l'histoire classique de la pneumonie, relève en réalité de (ces) complications évitables (d'infection surajoutée), notion capitale qui fixe les directives de la thérapeutique ». Ce sont bien à ces directives, en effet, que répond la thérapeutique antibactérienne par les sulfamides dont les brillants résultats (sur la durée, la fréquence des complications et la mortalité), dans la pneumonie, sont unanimement reconnus.

Quelques autres renseignements valent d'être rapportés de l'étude leucocytaire des pneumonies traitées par 693.

— Dans les *pneumonies graves et mortelles* on n'en trouve presque aucun sur les leucocytes.

Dans le cas, rapporté par TELLING et OLIVER, de *pneumonie très grave*, à pneumocoque du type III, avec prise successive de 3 lobes différents et collapsus d'un des lobes, chez une femme de 65 ans qui finit par guérir, le 693 (D. T. : 19 gr.), qui a paru remarquablement efficace, n'a semblé

1. M. RENAUD, *Les processus pneumoniques d'après la médecine d'aujourd'hui*. Soc. méd. Hôp. Paris, Séance du 6 mai 1938, p. 777.

avoir aucune action spéciale sur les leucocytes ; leur taux est resté particulièrement *élevé*, avec une très forte polynucléose, pendant toute la période fébrile, et a baissé ensuite dans les délais normaux.

EVANS et GAISFORD signalent seulement dans leur série de 100 malades traités par 693, 4 cas mortels ; ils eurent un chiffre leucocytaire initial bas qui s'est élevé lentement aux numérations successives.

Aux cas graves semblent donc correspondre des chiffres leucocytaires élevés malgré le 693.

— Plus intéressants nous paraissent les cas de *leucopénie* et de *neutropénie* qui ont été signalés, avec une fréquence d'ailleurs variable.

EVANS et GAISFORD, sur leurs 100 cas traités en eurent 3 où la leucocytose tomba au-dessous de 5.000, fait sans signification de fâcheux pronostic, ajoutent-ils, puisque ces trois malades guérissent. Un de leurs malades (le cas 26) présenta en deux jours une chute de 12.000 à 4.200 G. B., puis fit une rechute d'une semaine traitée de même par 693, pendant laquelle la leucocytose ne parut pas modifiée par le médicament (17.000 et 15.900), le malade guérit.

Selon eux, cependant, rien n'indique que le 693 ait aucun effet constant sur les leucocytes.

MORGAN et DETWEILER (comme nous l'avons déjà signalé) notent chez 8 de leurs 76 malades une dépression leucocytaire au-dessous de 5.000. Les formules varient suivant le degré de la dépression. Pour une leucocytose entre 4 et 5.000, les éléments de la série lymphoïde sont relativement augmentés mais conservent leur chiffre absolu normal. Avec une baisse plus marquée de la leucocytose, il y a une chute des chiffres absolus des 2 sortes d'éléments (lymphoïdes et myéloïdes) avec maintien de la lymphocytose relative.

Ils ne trouvèrent aucune modification significative des lymphocytes et monocytes, et seulement de légères modifications des neutrophiles : légère déviation de leur formule vers la gauche et augmentation de la « granularité toxique ». Ils ne virent aucune forme plus immaturée que le type jeune de polynucléaires.

Ces 8 cas, tous de pneumonie typique, de 16 à 69 ans, également répartis dans les 2 sexes, avaient une leucocytose initiale basse (moyenne : 12.000 — 3 seulement au-dessus de 8.500). La dose totale moyenne de 693 (28,2 gr.) et la durée moyenne du traitement (4,9 jours) sont moindres que les moyennes de la série entière (33,8 gr. et 6,5 jours) parce que le traitement fut cessé dès l'apparition de leucopénie. Mais par contre, les taux les plus élevés de concentration dans le sang sont semblables à ceux de la série entière (même moyenne : 13 mg. p. 1000).

L'apparition de leucopénie n'a donc pas semblé liée à la dose ingérée, ni au taux du médicament dans le sang, pas plus qu'à l'âge, au sexe, ni à l'agent causal (type de pneumocoque). Il apparaît évident que les malades dont la leucocytose initiale est basse sont plus passibles de leucopénie. Ajoutons que ceci nous semble n'être sûrement pas le seul critère de la sensibilité individuelle mise en évidence.

AGRANAT dit seulement que dans la plupart des cas traités, l'hyperleucocytose accompagnant l'infection ne lui parut pas troublée par le médicament ; mais il signale par contre que 4 de ses 71 malades présentèrent une chute leucocytaire qui fit modifier les doses habituelles de 693. Il en cite deux : l'un dont la leucocytose tomba de 15.200 à 8.700 après 20 gr. en trois jours, un autre dont la leucocytose fut trouvée de 5.200 après les 3 premiers jours de traitement où il avait reçu 13 gr. Le médicament fut interrompu 4 jours pendant lesquels il y eut une réascension thermique et la leucocytose remonta à 19.000. Le 693 fut repris : 36 gr. en 12 jours, puis cessé. La leucocytose tomba à 10.200. Un de ses malades, enfin, sur le groupe de ses

27 Européens, présente le fait plus curieux d'une véritable agranulocytose (G. B. : 3.200 dont 1 % de poly.) sans traduction clinique ; nous y reviendrons (v. p. 50).

Les conclusions de ces faits seront étudiées en commun avec celles des faits suivants.

B. — AFFECTIONS DIVERSES

Pour chacune en particulier, nous n'avons à citer que quelques exemples isolés.

Nous les ferons suivre des résultats d'études sur des séries de malades atteints d'affections diverses. Puis nous verrons les quelques renseignements qui peuvent en être tirés.

Congestions pulmonaires.

OBS. 4. — Bu... Etienne, 6 ans, entré le 11.10.1938, salle Bouchut (Service de M. le Prof. NOBÉCOURT).

Congestion pulmonaire qui débuta le 20.10.38, traitée par 1162 (2 gr. par jour jusqu'au 26, puis doses décroissantes). Défervescence accomplie le 24, suivie d'un léger fébricule. Le 1162 a paru ici *assez actif*.

Avant traitement, le 19.10.38, G. B. : 13.000. — P. N. : 67. — G. M. : 4. — M. M. : 24. — L. : 2. — M. : 1.

Le 31.10.38, après 15 gr. de 1162 en 9 j. G. B. : 4.800. — P. N. : 40. — G. M. : 6. — M. M. : 36. — L. : 10. — M. : 1. donc, *chute particulièrement marquée de la leucocytose et de la polynucléose (sensiblement en rapport)*.

OBS. 5. — An... Léon, 58 ans.

Légère imprégnation éthylique. Congestion pulmonaire

trainante, à rechutes (B. K. : 0 à plusieurs reprises) ; 1^{er} épisode, du 1^{er} au 7.1.41 traité par 693 : 4 gr. par jour $\times$ 1 jour, puis doses décroissantes ; 2^e épisode, du 16 au 24.1.41, traité par 693 : 3 gr. par jour de nouveau ; 3^e épisode débutant progressivement du 24 au 28 où l'on cesse au profit d'autres thérapeutiques le 693 qui a paru ici *très peu efficace*.

Le 21.1.41 (θ : 37°8) après 39,5 gr. de 693 en 16 j. : G. B. : 5.600. — P. N. : 77. — E. : 4. — G. M. : 3. — M. M. 6. — L. : 6. — M. : 4.

Le 28.1.41 (θ : 38°8) après 52 gr. de 693 en 23 jours : G. B. : 13.200. — P. N. : 82. — L. : 7. — G. M. : 3,5. — M. M. : 5,5. — M. : 2.

Leucocytose et formule correspondent bien ici à ce que l'on voit habituellement en pareil cas de mauvaise réaction de l'organisme (mauvais terrain) devant une infection : leucocytose faible, avec polynucléose relativement élevée. La réascension de la leucocytose au 3^e épisode est faible mais banale chez un tel sujet. *Le 693 ne semble, ici, avoir apporté aucune modification à la formule ni à la puissance de réaction leucocytaire, quoique la dose en ait été assez forte et prolongée, sur un mauvais terrain.*

Pleurésies purulentes à pneumocoques.

Le 693 y est réputé peu actif. Il l'a bien été, cependant, dans les observations que nous avons à rapporter ici.

OBS. 6. — D... Lucien, 4 ans, entré le 12 mars 1939, salle Bouchut (Service de M. le Pr. NOBÉCOURT).

Pleurésie purulente gauche à pneumocoques, traitée par 693 et ponctions répétées. Baisse de la température au bout de 2 jours. Apyrexie complète à partir du 30^e jour. Le 693 a paru ici *nettement actif*.

Le 13.3.39 (θ : 39 — liqu. purulent) avant tout 693 : G. B. :

23.600. — P. N. : 70. — G. M. : 2. — M. M. : 13. — L. : 11. — M. 3. — myélocyte : 1.

Le 24.3.39 (θ : 38°5 — liqu. sanglant) après 12 gr. de 693 en 11 j. : G. B. : 22.300. — P. N. : 36. — G. M. : 5. — M. M. : 45. — L. : 7. — M. : 7.

Le 1.4.39 (θ : 38°5 — liqu. sanglant) après 13 gr. en 12 j. de 693, cessé depuis 7 jours : G. B. : 23.200. — P. N. : 61. — G. M. : 3. — M. M. : 28. — L. : 4. — M. : 4.

Il semble que l'on puisse, ici, attribuer au 693 une *action neutropénique nette*.

Obs. 7. — D... André, frère du précédent, 5 ans, entre le 12 mars 1939, salle Bouchut (*id.*).

Pleurésie purulente droite à pneumocoques, même traitement. Chute immédiate de la température suivie d'un simple febricule (37°5) pendant 2 mois. Le 693 a paru ici *très actif*.

Le 13.3.39 (θ : 39° — liqu. purulent) avant tout 693 : G. B. : 35.300. — P. N. : 77. — G. M. : 5. — M. M. : 11. — L. : 1. — M. : 6.

Le 23.3.39 (θ : 37°5 — liqu. purulent mais culture négative) après 6 gr. en 7 j. de 693, cessé depuis 4 jours : G. B. : 21.200. — P. N. : 58. — E. : 3. — G. M. : 7. — M. M. : 24. — L. : 3. — M. : 5.

Noter la baisse de la polynucléose bien plus rapide et marquée que celle de la leucocytose : *action neutropénique probable* du 693.

Obs. 8. — Pe... Guy, 5 ans, entré le 21.6.38, salle Bouchut (*id.*).

Pleurésie purulente droite à pneumocoques, traitée par 1162. La température resta oscillante, de 38°5 à 40° jusqu'au 2.7.38 où l'enfant fut passé en chirurgie. Ici le 1162 a paru *inefficace*.

Le 23.6.38, après 2.50 gr. de 1162 en 2 j. : G. B. : 12.800. — P. N. : 67. — G. M. : 5. — M. M. : 25. — M. : 3.

Le 30.6.38, après 13 gr. en 9 j. : G. B. : 20.600. — P. N. : 72. — G. M. : 4. — M. M. : 22. — M. : 2.

La leucocytose et la polynucléose, d'abord relativement peu élevées, se sont ensuite élevées lentement (restant en rapport).

Le 1162 n'a eu, ici, *aucune action apparente sur les leucocytes*.

BARNETT, HARTMANN et collaborateurs, citent les leucocytoses, recherchées à plusieurs reprises, de 3 cas de **péritonites à pneumocoques**. L'un d'entre eux présentait une agranulocytose qui sera citée plus loin ; chez les 2 autres, la leucocytose baissa au cours du traitement, à un moment à 9.100 chez l'un, à 11.200 chez l'autre, sans raison apparente, alors qu'elle restait bien plus élevée avant et après.

Méningite à pneumocoques.

Obs. 9. — Ca... Lucienne, 9 mois $\frac{1}{2}$, entrée le 7.9.38, salle Husson (*id.*).

Méningite à pneumocoques traitée au 1162. I. R. et surtout *per os*. Après des alternatives d'amélioration et d'aggravation, exitus le 10.11.38, dans un état de cachexie progressive quoique le L. C.-R. soit normal depuis longtemps. Le 1162 y avait, en effet, paru *assez actif*.

Les chiffres leucocytaires étaient initialement banaux pour l'état de l'enfant ; ils le restèrent pendant très longtemps.

Relevons notamment ceux du 17.10.38 (θ : 38°-39°), après 31 gr. de 1162 en 40 jours : G. B. : 22.000. P. N. : 63. — E. : 5. — G. M. : 5. — M. M. : 16. — L. : 9. — M. : 2. L'enfant était donc encore capable de bonne réaction leucocytaire, en rapport avec la température.

Le 31.10.38, après 44 gr. de 1162 en 54 jours, le L. C.-R. étant normal mais état général mauvais, la leucocytose (8.000) était sensiblement normale mais il y avait une forte

neutropénie (32%). *Action neutropénique probable du 1162, mais tardive.*

Méningite à méningocoques.

OBS. 10. — Ca... Jean Gaston, 13 ans, entré salle Labric, le 7.1.41 (Service de M. le Dr HEUYER à la bienveillance de qui nous devons cette observation).

Méningite C. S.; θ à 38° encore les 7 et 8 janvier, puis autour de 37°4 jusqu'au 22; ensuite à 37. Le 693 y a paru *actif*.

Le 8.1.41, après 2 gr. de 693 en 1 jour : G. B. : 24.800. — P. N. : 84. — E. : 1. — G. M. : 2. — M. M. : 5. — M. : 4 — promyélocytes : 4.

Le 15.1.41, après 32,50 gr. en 8 j. : G. B. : 8.600. — P. N. : 58. — E. : 1. — B. : 2. M. M. : 22. — L. : 10. — M. : 13.

Le 24.1.41, après 39 gr. en 14 j. de 693, cessé depuis 3 jours : G. B. : 3.800. — P. N. : 40. — E. : 3. — B. : 3. — M. M. : 34. — L. : 13. — M. : 7.

Noter ici la leucopénie et la leucopénie accentuées.

Action neutropénique probable du 693.

Gonococcie.

OBS. 11 (Service de M. le Prof. NOBÉCOURT). — Ca... Viviane, 17 mois, entrée le 24.10.38, salle Parrot.

Vulvite à gonocoques traitée par le rodilone qui a paru *nettement actif* (0,50 gr. par jour du 26 oct. au 5 nov.). Extrait de foie à partir du 7 nov. car anémie.

Le 24.10.38, avant traitement : G. R. : 4.600.000. — G. B. : 15.000. — P. N. : 46. — E. : 1. — G. M. : 8. — M. M. : 30. — L. : 15.

Le 4.11.38, après 4,50 gr. de rodilone en 9 j. : G. R. : 3.160.000. — G. B. : 11.200. — P. N. : 39. — E. : 1. — G. M. : 8. — M. M. : 44. — L. : 3. — M. : 4.

Le 22.11.38, après 5 gr. en 10 jours de rodilone, cessé depuis 17 j. : G. R. : 3.380.000. — G. B. : 15.200. — P. N. : 39. — E. : 2. — G. M. : 4. — M. M. : 52. — M. : 3.

Noter la neutropénie qui persiste et même s'accroît encore relativement, après la fin du traitement, puisque la leucocytose remonte. Le rodilone paraît avoir eu ici une *action neutropénique nette*.

Colibacillose.

MELTON et BECK ayant fait des numérations avant et après traitement par 693 de 71 malades atteints d'infections urinaires à colibacilles, rapportent qu'ils ont observé une *tendance neutropénique dans quelques-uns des cas* : chez 3 seulement de leurs 71 malades, les G. B. tombèrent au-dessous de 4.000.

Le cas 3 de JENNIGS et SOUTHWELL SANDERS a été bien étudié au point de vue sanguin. Il s'agissait d'une pyélonéphrite à colibacilles chez une femme de 25 ans, traitée au 1162 pendant 17 jours, à partir du 22 mai 1937 (1,8 gr. par jour ; 30,6 gr. en tout) ; puis, après une interruption de 12 jours, une rechute fit entreprendre une nouvelle cure de 4,50 gr. par jour pendant 27 jours, du 19 juin au 16 juillet. Donc : 152 gr. en tout, en 58 jours. Cette malade présentait une anémie hypochrome et une réticulocytose à 20 %. Les troubles de la leucopoïèse ne furent que légers.

Cependant il y eut une *leucopénie*, maxima 10 jours après la fin du traitement (3.300 le 26.7.1937), disparue complètement au 19^e jour (9.000 le 4.8.1937).

Elle s'accompagna d'une *neutropénie*, très accentuée, *plus précoce* (nette dès le 18.7.1937 : P. : 48 %), maxima 7 jours après la fin du traitement (35 % le 23.7.1937) et également *plus prolongée* (nette encore après 19 jours : P. : 47 % le 4.8.1937), disparue après 27 jours (68 % le 12.8.1937).

Le cas 4 des mêmes auteurs est celui d'une fillette de 9 ans atteinte d'infection urinaire à colibacilles, récidivante et rebelle, traitée par 1162 (3 gr. par jour $\times$ 5 jours, du 9 au 14.7.1937 ; après interruption de 2 jours, 3 gr. le 16 et on cessa à cause de vomissements et somnolence ; — 18 gr. en tout, en 8 jours). Anémie hypochrome. Réticulocytose et ici encore leucopénie et neutropénie.

La *leucopénie* semble maxima vers le 5^e jour après la fin du traitement (G. B. : 4.200 le 21.7.1937).

La *neutropénie* qui sera relativement bien *plus accentuée* (mx : 26 % le 4.8.1937, 19 jours après la fin du traitement), est également *plus précocement* marquée (35 % le 19.7.1937, 3 jours après la fin du traitement s'accroît *plus longtemps*, et est plus prolongée (45 % encore le 16.8.1937, 31 jours après la fin du traitement).

Scarlatine.

On sait que la leucocytose y est habituellement élevée, en moyenne de 20.000 avec 90 % de polynuclaires ; dans les cas sévères, de 30 à 40.000 avec 94 % de polynucléaires. Elle y présente, pour certains, l'intérêt d'être seulement relative (elle résulterait de l'excès de répartition périphérique des leucocytes).

BRUNN a rapporté 23 cas de scarlatine dont 17 ont été traités par 1 à 3,6 gr. de 1162 par jour pendant au moins 5 jours.

Le cours de la scarlatine ne fut pas modifié apparemment par le traitement. La température tomba le plus souvent en lysis et la durée de la fièvre ne fut pas différente, dit-il, chez les malades traités avec ou sans 1162. Cependant 13 de ces cas (soit 85 %) présentèrent une diminution de la leucocytose.

Erysipèle.

Il serait intéressant de comparer les courbes leucocytaires comme dans la pneumonie, les réactions sanguines classiques y étant, en effet, d'une netteté analogue. Nous n'avons malheureusement pas les éléments suffisants.

Notons seulement que dans le cas 9 de BIGLER, CLIFTON, et WERNER, érysipèle traité par le 1162 (10 gr. en 5 j.) chez un enfant de 1 an, la *leucocytose* a baissé progressivement pour atteindre la normale le 9^e jour de la maladie alors que la température était normale dès le 5^e jours et que classiquement la chute leucocytaire est très rapide en même temps que la défervescence.

La *polynucléose* a baissé d'une façon plus précocement accentuée et il y a eu passagèrement une *neutropénie* (33 %) plus accentuée que ce n'est habituel au cours de l'érysipèle classique.

Septicémie à streptocoques.

Obs. 12. — An... Daniel, 9 ans, entré le 31.12.38, salle Bouchut (*id.*) Septicémie à streptocoques hémolytiques qui débuta le 20.12.38. La température resta presque continuellement au-dessus de 40° à partir du 11.1.39. Exitus le 19.1.39. Traitement sulfamidé : 53 gr. en 16 jours (du 31.12.38 au 16.1.39) de 1162 qui parut, ici, à *peu près inactif*. Médications associées : salicylate de soude (0,50 gr.). I. V. les deux premiers jours, sérum de Vincent les 10 et 11.1.39, 5 immuno-transfusions de 150 cc. les 3, 4, 5, 6 et 9.1.39, solucamphre, extraits de foie à partir du 4, protoxalate de fer à partir du 5. Il présenta au cours du traitement une anémie intense, hypochrome qui s'atténua après

transfusions et extraits de foie, ainsi que des troubles du saignement (purpura) mais sans que le 1162, donné pourtant à forte dose, ait *aucune action apparente sur les leucocytes*.

A noter seulement la leucocytose relativement basse (9.000 le 14.1.39) avec forte polynucléose (82 %), formule banale d'affection très grave avec mauvaise réaction de l'organisme.

Infection puerpérale.

TRUMPER a rapporté un cas d'infection puerpérale sévère traitée par 1162 et s-chrisoïdine. La leucocytose, initialement de 20.000 avec 80 % de poly., tomba à 6.000 avec 50 à 60 % de poly. Pendant 6 semaines elle resta de 101 à 103° F. et les numérations presque quotidiennes donnaient des chiffres de 5 à 6.000 G. B. avec 50 % de poly. La cessation du médicament fut rapidement suivie d'une élévation de la leucocytose à 13.000 et de la polynucléose à 80 %, sans réascension thermique. Une légère hyperleucocytose persista encore 2 semaines. La malade guérit. Il semble bien que cette *baisse prolongée de la leucocytose et de la polynucléose* bien au-dessous de leurs chiffres habituels au cours d'une semblable infection, ait été en rapport avec le traitement sulfamidé.

Maladie d'Osler.

OBS. 13. — Vi... Georges, 12 ans, entré le 28.12.39, salle Bouchut (*id.*). Maladie d'Osler caractérisée. Essai de traitement sulfamidé : 2 gr. par jour de 1162 pendant 16 jours (du 21.12.39 au 7.1.40) *sans résultat*.

En juin 39, une numération avait montré des chiffres normaux.

Le 30.12.39, après 16 gr. en 8 jours de 1162 : G. B. : 12.400. — P. N. : 94. — G. M. : 2. — M. M. : 3. — L. : 1.

Le 2.1.40, après 22 gr. en 11 jours, mêmes chiffres exactement.

Le 16.1.40, après 32 gr. en 16 jours de 1162, cessé depuis 3 jours : G. B. : 4.200. — P. N. : 76. — G. M. : 5. — M. M. : 13. — L. : 33.

Noter l'apparition de leucopénie à la fin du traitement, et la baisse seulement légère de la polynucléose qui est relativement très élevée. *Action leucopénique apparente du 1162, sans action leucopénique.*

MASSEL rapporte que sur 14 malades atteints de R. A. A. auxquels il administra du 1162, un malade présenta pendant le traitement une leucopénie à 3.700. Le 1162 fut immédiatement cessé, et la leucocytose remonta progressivement à son taux antérieur de 8 à 10.000.

TRUMPER rapporte un cas de mastoïdite où la leucocytose qui fut initialement trouvée à plusieurs reprises de 18.000 dont 85 % de poly., tomba, après quelques jours de traitement par 1162, à 4.000 dont 35 % de poly. La cessation du médicament fut suivie d'une réascension à des chiffres élevés de la leucocytose et de la polynucléose.

Affections diverses.

BIGLER, CLIFTON et WERNER ont rapporté leur étude de 33 malades atteints d'affections diverses, dont 27 avaient avant le traitement par le 1162, une hyperleucocytose.

Parmi eux 17 avaient une *infection avec fièvre* :

— chez 7 d'entre eux, la leucocytose tomba à la normale comme par une *crise*, en 24 heures après la chute thermique. Dans un de ces cas, elle tomba de 32.450 à 6.750 en 24 heures après la chute thermique. En règle, elle restait à un niveau normal pendant le traitement mais après cessation du médicament son chiffre augmentait légèrement pendant quelques jours, puis revenait à la normale ;

— chez 4, la leucocytose tomba à la normale comme par *lysis*, en 3 à 5 jours après le retour à la normale de la température. Chez 3 de ces 4 enfants, il y eut une augmentation légère de la leucocytose après cessation du médicament.

— chez 6 de ces malades, enfin, atteints d'infections sévères, le 1162 fut cessé avant que la température fût revenue normale. Il y eut ici moins de fluctuations de la leucocytose qui resta toujours en rapport normal avec le degré de l'infection et ne baissa pas plus pendant les périodes de traitement sulfamidé qu'en dehors d'elles.

3 cas, parmi les 27 malades, étaient atteints d'*infections sans fièvre*:

— chez 2, la leucocytose tomba à la normale presque en même temps que se fit la guérison clinique ;

— chez 1, elle descendit progressivement à la normale.

7 cas, enfin n'avaient *aucune infection* apparente (porteurs de germes):

— chez 4, la leucocytose tomba à la normale en 24 h. ;

— chez 2, elle tomba en quelques jours ;

— chez 1, elle ne fut aucunement modifiée lors du traitement.

Il n'y eut *aucun cas* où nous ayons eu l'impression, disent les auteurs, que le 1162 ait produit une *augmentation* de la leucocytose. Dans 3 cas seulement, elle augmenta pendant le traitement mais ce fait semblait plutôt dû à l'infection traitée.

« Il nous semble, disent-ils, que le médicament produit une *dépression des leucocytes*, non seulement à cause des 2 exemples de leucopénie mais à cause de la rapidité frappante de la chute des leucocytes à la fin de l'infection, souvent suivie d'une légère augmentation de la leucocytose après la cessation du médicament. » Ils invoquent, en outre, le fait que chez 6 sur 7 des enfants sans infection apparente, les leucocytes qui étaient augmentés, tom-

bèrent rapidement au taux normal. « Sans traitement sulfamidé, ajoutent-ils, nous n'avons jamais vu, dans toute notre expérience, la leucocytose revenir à la normale avec la rapidité trouvée au cours de cette étude ».

La réduction marquée des chiffres absolus ne s'est accompagnée d'*aucune modification relative caractéristique*. Les granulocytes n'ont pas été réduits dans une proportion différente des autres éléments. Dans la majorité des cas la formule fut celle d'une infection en voie de guérison. Ils concluent que le 1162 semble avoir donné une *dépression de la leucocytose mais sans granulopénie*.

Jusqu'ici nous avons vu surtout avec quelle fréquence se retrouve et est signalée cette *dépression de la leucocytose* (plus encore, en effet, que la *neutropénie*, **pourtant fréquente elle aussi**).

Elle n'est cependant pas retrouvée par tous les auteurs.

Les conclusions de MARSHALL, par exemple, sont que des doses répétées de 1162 ne semblent avoir aucun effet sur les G. B. (la granulocytopénie serait pour lui un phénomène d'idiosyncrasie).

LONG et BLISS concluent de leur importante étude sur des infections diverses, portant sur 408 malades traités par 1162, que le traitement sulfamidé n'a aucun effet direct sur les leucocytes. L'analyse de leurs chiffres leucocytaires, cependant, montrait, selon eux, une tendance nette à ce que les chiffres élevés reviennent aux limites normales plus rapidement que sans traitement par 1162. Seulement, il leur semblait généralement évident que ce retour à la normale des leucocytes indiquait simplement la régression de l'infection. Les malades, disent-ils encore, chez qui l'infection avait déterminé une leucopénie, ont vu leurs chiffres leucocytaires revenir à la normale ou même aug-

menter après guérison par traitement sulfamidé. Donc « aucun effet direct sur les leucocytes, à l'exception, disent-ils, des réactions toxiques associées à une neutropénie maligne ». Y a-t-il lieu vraiment de les mettre aussi à part ?

Il faut signaler, enfin, quoique nous n'en ayons trouvé aucun autre exemple dans la littérature un rapport encore plus discordant : KRACKE a signalé quelques malades chez qui il pense que le 1162 aurait produit une *stimulation marquée des leucocytes* qui peut être ou non précédée d'une légère dépression.

Il dit avoir observé 6 de ces malades traités pour états infectieux divers. La leucocytose atteint des chiffres d'une élévation inquiétante pendant la convalescence de la maladie (74.000, 56.000 et 25.000) avec une déviation marquée des granulocytes vers la gauche. Le détail des observations n'est pas publié.

On peut en rapprocher les 3 cas d'EVANS et GAISFORD (sur 100 de pneumonies traitées au 693 dont 54 suivies au point de vue sanguin) où la leucocytose dépassa 40.000, dont un où elle fut de 58.000, ceci en dehors de toute complication puisque ces cas guérissent normalement.

Ces discordances sont, sans doute, à l'origine de l'opinion de certains auteurs qui n'hésitent pas à traiter par les sulfamides une agranulocytose d'autre origine.

R. F. IVES a rapporté un tel cas survenu en sept. 1936 chez un homme de 52 ans qui présentait une angine à streptocoques hémolytiques compliquant une agranulocytose (1.200 G. B. dont 0 poly.) sans étiologie retrouvée. Le malade reçut, outre pentnucléotide et extrait de foie, de fortes doses de prontosil et 1162, et guérit ; il présenta même au 20^e jour de la maladie une leucocytose à 17.550 dont 90 % de poly., en rapport avec un abcès pharyngien, qui retomba à la normale après l'incision de cet abcès.

TOURAINÉ a aussi publié, en février 1939, un cas d'agranulocytose après traitement arsenical qu'il a traité par les sulfamides avec succès.

LONG et BLISS pensent qu'un traitement sulfamidé ne peut augmenter une agranulocytose déjà existante et due à une cause antérieure. Ils pensent même que dans le cas d'un sujet atteint en outre d'infection streptococcique, non seulement le traitement sulfamidé peut être utile, mais qu'il s'impose.

Cette thérapeutique malgré tout nous paraît pour le moins hardie, car il ne nous semble pas que l'action dépressive sur les leucocytes soit une exceptionnelle particularité.

C. — RÉSULTATS D'ENSEMBLE

En effet, à part les quelques derniers faits, qui restent absolument isolés, les résultats concordent tous sur ce point que les sulfamides semblent produire, inconstamment mais très fréquemment, une *baisse de la leucocytose*, souvent même une véritable leucopénie (< 5.000). Elle se ferait le plus souvent essentiellement aux dépens des polynucléaires, car on retrouve aussi avec une assez grande fréquence un certain degré de *neutropénie* (*généralement plus précoce, plus accentuée et plus durable*). Il y a alors augmentation correspondante des *mononucléaires*.

Pour ce qui est de l'éosinophilie qui a été quelquefois signalée, il ne semble pas, par contre, que l'on puisse vraiment conclure à une action nette des sulfamides dans ce sens.

Facteurs divers de cette action.

1^o Cette dépression leucocytaire ne paraît avoir aucun rapport constant ni avec l'âge, ni avec le sexe, ni avec l'affection traitée ; peut-être plus avec la dose et la durée du traitement, sans que le rapport ait rien de fixe.

Elle apparaît après un nombre de jours de traitement variable, souvent à la fin du traitement ou même un peu après, comme si l'action du produit était sur ce point cumulative et retardée.

Elle semble enfin nettement dépendre de prédispositions individuelles.

2^o Rapport avec l'efficacité du médicament.

Elle ne semble aucunement correspondre à une moindre efficacité du médicament, pas plus que l'inverse. On trouve de nombreux exemples de cas où les modifications leucocytaires ont été marquées alors que le médicament a paru très actif (par exemple, obs. 6, 10, 11) et inversement (obs. 5, 8, 12).

3^o Rapports avec les troubles de l'érythropoïèse.

On sait que l'érythropoïèse peut également être déprimée par les sulfamides.

Comme le font remarquer notamment JENNIGS et SOUTHWELL SANDER, les 2 fonctions érythropoïétiques

peuvent être touchées par les sulfamides à un degré différent chez le même individu.

C'est ainsi que dans son cas 1, la leucopoïèse fut très touchée (agranulocytose complète passagère : 444 G. B. dont 0 poly.) alors que le malade ne présentait qu'une anémie modérée. Inversement son cas 2 présenta une anémie sévère sans aucune diminution nette des leucocytes circulants (le malade était déjà légèrement anémique avant le traitement).

Interprétation de cette action.

Cette baisse de la leucocytose et cette neutropénie sont autre chose que le *simple retour plus rapide à la normale* des chiffres leucocytaires par guérison particulièrement rapide qui reste le cas habituel.

Elles ne peuvent non plus être confondues avec les baisses leucocytaires passagères et les neutropénies (phase de monocytose) habituelles à la convalescence des maladies infectieuses et dites « *de guérison* ». Elles en sont, en effet, bien différenciées par :

- Leur degré, très variable mais généralement bien plus accentué ;
- Leur date, très variable également et surtout sans aucun rapport constant avec celle de la guérison ;
- Le fait, enfin, qu'elles peuvent se voir aussi bien dans des cas qui ne guérissent pas.

D'autre part, si le rôle de la prédisposition individuelle, ici encore, paraît important, au point que l'on

puisse invoquer parfois peut-être une véritable *idiosyncrasie*, cette interprétation nous paraît loin de pouvoir suffire à tous les cas, étant donné la fréquence de ces dépressions et notamment des dépressions légères, le fait qu'il s'en trouve de tous les degrés, et enfin qu'elles paraissent tout de même, dans une certaine mesure, liées aux doses importantes.

Ajoutons que LONG et BLISS rapportent le cas d'un malade qui, après la rapide guérison d'une uréthrite gonococcique par le 1162, présenta à la fin de la 3^e semaine de traitement, asthénie, subictère et angine à tendance extensive. L'examen de sang montra une anémie et, également, une leucopénie avec une dépression marquée des éléments myéloïdes ; sans aucun traitement particulier, les chiffres globulaires étaient redevenus normaux au bout de 10 jours. Le malade reçut alors 2 doses tests de 1162, la première de 0,3 gr., la 2^e de 2 gr., sans présenter aucune dépression de ses G. B. Il semble donc, du fait de cette absence de réaction à la dose test, que le mécanisme de production de granulocytopénie par 1162 diffère du mécanisme de celles par amidopyrine (généralement attribuées à des idiosyncrasies).

— Ces points témoignent en faveur de la *nature toxique* de cette dépression leucocytaire essentiellement neutropénique, qui se voit souvent au cours des diverses infections traitées par les sulfamides.

Elle est, nous l'avons vu, inconstante, fréquente, généralement légère, mais de degré très variable.

Dans l'ensemble, on peut donc dire que l'on trouve à côté des cas habituels où il y a simple accélération de la courbe de guérison normale, des cas fréquents où cette

courbe est empreinte d'un élément plus ou moins marqué de toxicité.

Nous verrons plus loin qu'il lui arrive de prendre une allure franchement toxique.

Sur le rôle d'une atteinte de la moelle, dans cette dépression leucocytaire, les avis sont partagés.

Certains, comme BRUNN, l'attribuent uniquement à une action toxique destructrice sur les G. B. dans le sang périphérique.

Pour d'autres les sulfamides seraient un poison possible de la moelle (tel est l'avis notamment de JENNIGS et SOUTHWELL SANDERS), J. PAUL et LIMARZI ont étudié 9 malades traités par 1162, à des doses totales de 24 à 73 gr. en 8 à 17 jours. Le nombre des G. B. est resté inchangé. Ils ont constaté une légère hyperplasie monoblastique de la moelle osseuse avec augmentation des cellules jeunes.

Il ne nous semble pas qu'on ait encore les éléments suffisants pour conclure, ici non plus.

III

Incidents et accidents.

Dans la pratique courante, ces modifications leucocytaires, certes communes, restent toujours légères, sans traduction clinique et ne sont décelées que par des examens de sang systématiques. Quelques cas cependant ont été signalés où elles prennent le type d'accidents nets, parfois graves, voire mortels.

Il s'agit toujours d'*agranulocytoses*.

C'est ainsi que nous avons pu en retrouver dans la littérature 42 cas dus aux sulfamides, dont 30 mortels.

1° **Simple incidents.**

Il est des cas, par exemple, où les modifications des G. B. ont nécessité une modification de la thérapeutique et de ce fait, en général, produit un retard de la guérison. Ceci est fréquent.

Rappelons le cas de MASSEL (v. p. 41).

Il en fut de même dans les 2 cas de leucopénie cités par AGRANAT (v. p. 31). Il en fut de même encore dans le cas

d'*agranulocytose complète* rapporté par cet auteur. Il s'agissait d'une pneumonie du lobe inférieur droit traitée au bout de 7 jours par 693 (24 gr. pour la 1^{re} cure). A l'entrée : G. B. 7.600, 3 jours après : 8.000. Après 2 jours d'apyrexie, réascension thermique ; nouvelle cure de 693, de 24 gr. en 6 jours (en tout 48 gr). Le dernier jour de cette seconde cure : G. B. : 16.000 dont 50 % de poly. 7 jours après, sans aucun symptôme nouveau, une nouvelle numération faite simplement à titre de contrôle, donna : G. B. : 3.200 dont 1 % de poly., 94 % de lympho. Après 8 jours de traitement par pentose nucléotide : G. B. 8.800 dont 43,5 % de poly. (avec déviation nette de la formule d'Arneth vers la gauche), et 52 % de lympho. Le malade sortit guéri, sans qu'à aucun moment son agranulocytose n'ait eu de manifestation clinique. Mais c'est là un exemple exceptionnel.

Voici maintenant la liste des cas graves et mortels que nous avons pu retrouver avec précision dans la littérature :

2^o **Accidents agranulocytaires graves non mortels.**

Pour chacun nous indiquerons la dose totale de médicament reçu, la durée du traitement, les chiffres les plus bas trouvés de leucocytose et de polynucléose, le sexe, l'âge, la maladie traitée, l'auteur et la référence.

Dus au 1162 :

— 50 gr. en 18 jours. — L. : 1.350. — P. : 0, ♀, 19 ans.
Mc GINTY, obs. non publiée citée par KRACKE. J. A.
M. A., 111, A, 1255.

- 90 gr. en 21 j. — L. : 444. — P. : 0, ♀, 39 ans, colibacillose. JENNIGS et SOUTHWELL SANDER, Lancet, 1937, II, 898.
- 49 gr. en ? — L. : 1.000. — P. : 0, ♂, blennorragie. TOURAINE, BAUDOIN et DUREL, Soc. Fr. de Derm. et Syph., 9. 12. 1937.
- Cas cité sans détails par KRACKE, J. A. M. A., 111, A, 1255.
- 18 gr. en 19 j. — L. : 2.400. — P. : 0, ♀, 18 ans, bartholinite aiguë. ALLEN et SHORT, New Engl. J. med., 219, 6, 1938. C, 1938, II, 4097.
- 18,9 gr. en 22 j. — L. : 2.200. — P. : 3 %, ♀, 53 ans. HELGE MYHRE, Acta Med. Scand., XCIX, 6, 1939.

Dus au 1162 + sulfamidochrysoïdine (rubiazol) :

- 61 gr. « granulocytopénie grave », ♀, 23 ans, inf. puerpérale. JOHNSTON, Lancet, 1938, II, 1044.
- 65 gr. en 23 j. — P. : 0, ♀, id.

Dus au 693 :

- 54 gr. en 18 j. — L. : 1.600. — P. : 0, ♀, 42 ans, fièvre typhoïde. COXON et FORBES, Lancet, 1938, II, 1412.
- Cas cité sans détails (méningite à pneumocoques), par MELTON et BECK, Lancet, 1939, I, 867.
- 52 gr. en 14 j. — L. : 1.500. — P. : 0, ♀, 37 ans, inf. puerpérale grave répondant mal au 693. SUTHERLAND, Lancet, 1939, I, 1208.

3° Cas mortels d'agranulocytose.

Dus au 1162 :

- 46 gr. en 35 j. — L. : 400. — P. : 0, ♀, 54 ans, endoc. inf. (strepto. hémol.). PLUMER, New Engl. J. med., 216, 711, 1937.
- 63 gr. en 30 j. — L. : 960. — P. : 0, ♀, 61 ans, colibacillose. BORST, Lancet, 1937, I, 1519.

- 54 gr. en 18 j. — L. : 960. — P. : 0, ♂, 53 ans, rhumatisme fébrile. YOUNG, Brit. med. J., 2, 105, 1937.
- 16 gr. — P. : 0, ♀, 6 mois. BERNSTEIN, J. Pediat., 11, 198, 1937.
- « fortes doses », enfant. MITCHELL et coll., J. Pédiat., 11, 183, 1937.
- 54 gr. en 18 j. — L. : 300. — P. : 0, ♀, 20 ans, rhum. fébrile. MODEL, Brit. med. J., 1937, II, 295.
- 56 gr. en 21 j. — L. : 800. — P. : 0, ♂, 32 ans, chancre mou chez un Σ. SCHWARTZ et coll., J. A. M. A., 110, 368, 1938.
- 38 gr. en 18 j. — L. : 1.600. — P. : 0, ♂, 22 ans, blennorragie. BERG et HOLTZMANN, J. A. M. A., 110, 370, 1938.
- 25 gr. en 7 j. — L. : 650. — P. : 0, ♂, jeune, blennorragie. O. CONNEL, U. S. Nav. M. Bull., 36, 61, 1938.
- 34,5 gr. en 71 j. en 3 cures. — L. : 2.700. — P. : 0, ♀, 55 ans, grippe épid. BRESGEN, Klinische wochenschrift, 17, 273, 1938.
- Cas cité sans autre détail que L. : 2.700. — P. : 0, par KRACKE, J. A. M. A., 111, A, 1255.
- ? en 5 jours, ♀, salpingite. AUCLAIR, cité par JANET. P. M., 1938, II, 1735.
- 64 gr. en 15 j., ♂, pneumonie. SCHECKET et PRICE, J. A. M. A., 112, 823, 1939.
- 34,5 gr. en 23 j. — L. : 600. — P. : 0, ♀, 60 ans, sinusite. PEARSON, Brit. med. J., 20 mai 1939, 1031.
- 35 gr. en 15 j., ♀, 22 ans. P. CORR et ROOT, J. A. M. A., 112, 3 mai 1939.
- « dose excessive, sans contrôle », ♂, blennorragie. JANBON, BIGONNET, RABEJAC, Soc. Sc. Med. Biol. Montpellier et Languedoc Médit., 31.3.1939.
- 39,5 gr. en 17 j. — L. : 860. — P. : 0, ♀, inf. puerpérale. KENTWORTHY G. et GREEN ARMYTAGE, P. M., 1940, n° 31.
- 45 gr. en 3 semaines, 9 ans. HALL, Roc. Staff. Meetings Mayo Clinic., 14, 155, 1939, C, 1939, I, 4996.

- 12,6 gr. en 6 j., enfant. ALPERT et FORBES, J. Ped., 12, 605, 1938.
- 9 gr. en 10 j. MOTZFELDT, obs. non publiée, citée par H. MYHRE.
- Cas cité sans détails par BIE, cité par HELGE MYHRE.

Dus au 1162 + sulfamidochrisoïdine :

- ? en 11 j., pyélite. GOMPETZ, GROEN et DE VRIES, Med. Tijdschr. Geneesk, 81, 5932, 1937.
- 78,5 gr. en 17 j., ♀, inf. puerpérale. BROWN, J. Obstet. et Gynæc., 45, 495, 1938.

Dus au 693 :

- 54 gr. en 11 j. — L. : 2.200. — P. : 0, ♀, 36 ans, septic. puerp. avec endoc. (strepto. vir.). JOHNSTON, Lancet, 1938, II, 1200.
- 80,9 gr. en 17 j. — L. : 75. — P. : 0, ♀, 10 ans, péritonite à pn. BARNETT et coll. J. A. M. A., 112, A, 518, 1939.
- 20 gr. en 16 j. (14 gr. en 5 j., interruption de 8 j., puis 6 gr. en 3 j.). — L. : 1.000. — P. : 0, ♂, 52 ans; cong. pulm. chez un poly intolérant. TZANCK et coll., Soc. méd. Hôp. Paris, 31.3.1939, p. 576.
- Cas cité sans détail par MORGAN et DETWEILER, J. Labor. Clin. Méd., 25.12.1939.
- Id.

Dû à la sulfamidochrisoïdine + 40 R. P. (Septazine) :

- 6 gr. de 40 R. P + 2 inj. de 5 cc. de sulf. en 5 j., arthrite. FROST, cité par DUREL.

Dû à la sulfamidochrisoïdine :

- 58 gr. en 18 j., myélose aplastique totale avec myéloblastose, colibacillose. WEIL et PERISSON, P. M., avril 1940.

Nous avons encore trouvé cités, mais sans précisions suffisantes, les cas de Mc GUIRE (Illinois Med. J., 73, 425,

1938), POESPONEGORO (Maanschr., Kindergeneesk, 7, 82, 1937). ROHR (cité par SCHULTEN HANS, Die Sternalpunktion als diagn. method, Leipzig, 1937), STRASSER et coll. (Med. Klinik, 34, 783, 1938), cités par H. MYHRE ; le cas de SOEDJONO, et les 2 cas mortels de JANET, cités par DUREL ; le cas enfin de LONG et BLISS (Ann. Int. Méd., 1937, 584) dont les auteurs disent seulement que « ce fut un cas de mort avec granulopénie et thrombose bilatérale du sinus caverneux chez un malade qui avait reçu 1162 et prontosil ».

L'adjonction de ces 6 cas porterait le nombre des agranulocytoses rapportées à 48 dont 33, au moins, mortelles.

4. Caractères de ces agranulocytoses.

Il convient d'insister d'abord sur la **rareté** des cas graves et mortels (42 agranulocytoses dont 30 mortelles) surtout pour le 693 (5 cas mortels dus au 693 pour 21 dus au 1162), par rapport à la fréquence de l'usage des sulfamides.

Encore faut-il toujours de prudentes réserves dans l'attribution d'une agranulocytose au médicament. Il n'est pas sans intérêt de rappeler, par exemple, que dans leur série de 100 cas témoins de pneumonie, EVANS et GAISFORD ont observé un cas d'agranulocytose (chute de 13.000 le 3^e jour à 1.100 G. B. le 11^e jour, dont 0 poly.) qui fut mortel.

Toutefois leur fréquence est tout de même loin d'être négligeable. Comparons-la par exemple à celle des agranulocytoses dues à un autre médicament d'emploi très courant : le bismuth. AUBERTIN rappor-

tait le 10.12.39 (1) qu'une dizaine de cas d'agranulocytoses bismuthiques avaient été publiés, en tout, jusqu'alors.

Nous avons ici retrouvé 30 cas mortels certains dus aux sulfamides. Cette *relative fréquence* doit donc retenir l'attention.

Essayons de préciser leurs **circonstances d'apparition**.

— Il ne semble pas qu'il y ait lieu d'attribuer aucun rôle net au *sexe* ni à l'*âge*.

— La *dose totale* reçue par le malade est plus importante. La plupart des auteurs disent que l'agranulocytose survient après de fortes doses. Plusieurs (KRACKE, GREEN ARMYTAGE, MORGAN et DETWEILER) citent le chiffre de 50 gr. à partir duquel le risque apparaîtrait nettement. Mais les exceptions sont toujours reconnues fréquentes.

Dans notre liste nous trouvons une dose totale moyenne :

avec le 1162 de 45,1 gr. pour les cas non mortels et 39,1 pour les cas mortels ;

avec le 693 de 53 gr. pour les cas non mortels et 51,6 pour les cas mortels.

Il s'agit donc bien, en effet, de doses totales *dans l'ensemble élevées*, mais il y a des exceptions :

avec le 1162, 2 sur 6 des cas non mortels avaient reçu moins de 20 gr. et sur 21 des cas mortels, 3 avaient

1. Ch. AUBERTIN et A. HECTOR, L'Agranulocytose bismuthique. *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, t. 110, n° 20, 10-25 déc. 1939, p. 583-592.

reçu moins de 20 gr., 4 moins de 30 et 3 moins de 40 gr.

Avec le 693, 1 cas (le cas de Tzanck) est le seul qui succède à une dose relativement faible (20 gr.).

Pour les autres produits, les cas sont trop peu nombreux pour qu'il y ait lieu d'établir une moyenne.

Beaucoup d'auteurs attribuent une plus grande importance à la *durée du traitement*. On cite volontiers le chiffre de 14 jours comme durée commençant à être dangereuse.

Nous trouvons comme moyenne des cas de notre liste où elle a été précisée :

avec le 1162, 20 jours pour les cas non mortels et 16,8 j. pour les cas mortels.

avec le 693, 16 jours pour les cas non mortels et 12 j. pour les cas mortels.

A part le dernier chiffre, ces durées dépassent bien en effet 14 et même 16 jours.

Il n'y a que 4 sur 15 des cas mortels par 1162 qui aient été traités moins de 14 jours.

— Le fait que le médicament ait été donné *en plusieurs cures séparées* est considéré aussi comme un facteur favorisant. Ce fait est illustré particulièrement par le cas de Tzanck.

— La *maladie traitée* également joue sans doute un rôle.

COXON et FORBES, par exemple, considèrent que le fait que l'affection en cause dans leur cas était une typhoïde, maladie par elle-même « déjà leucopénisante », a sans doute été un facteur adjuvant.

D'une façon générale, il semble évident en tout cas que,

ainsi que le font remarquer MORGAN et DETWEILER, le type, la virulence et l'étendue de l'infection sont les facteurs qui nécessitent la dose élevée, dangereuse, du médicament.

— *Le chiffre leucocytaire initial* serait peut-être un point intéressant, mais on n'a guère de renseignements sur lui dans les cas rapportés.

— La revue de ces facteurs laisse enfin une large place aux *prédispositions individuelles*.

La granulocytose apparaît à une **date** variable, environ du 6^e au 35^e jour après le début du traitement, souvent plusieurs jours après sa fin.

Plusieurs auteurs insistent sur l'**insidiosité** et la fréquente **brusquerie** de son installation. Le signe d'alarme le plus fréquent serait une reprise ou une augmentation de la fièvre. Mais combien facilement on l'interpréterait différemment ! si l'on ne pensait à faire systématiquement en tel cas un examen du sang, qui seul d'ailleurs permet le diagnostic.

WHITBY fait remarquer, malgré tout, que les examens de sang répétés ne peuvent pas toujours prévenir un désastre soudain comme en témoigne notamment le cas de Young où chez un malade qui recevait 3 gr. par jour de 1162 (il en reçut pendant 18 jours), 5 examens de sang successifs les 5, 7, 11, 14 et 20 mai 1937 ne décelèrent rien d'anormal, puis brusquement, le 25, on trouva la leucocytose à 1.800 dont 0 poly.

Il est pourtant fort important de déceler précocement l'affection.

Le **pronostic**, en effet, dépend du *moment où l'affec-*

tion est reconnue. Il dépend aussi, dans une certaine mesure, dit MYHRE, des complications, en général angine infectieuse (quoique des malades ayant présenté une angine puissent guérir et inversement).

Le *chiffre leucocytaire* n'est pas un élément décisif.

Le malade de JENNIG et SOUTHWELL SANDER, par exemple, avec 444 G. B. dont 0 poly., guérit tandis qu'un cas comme celui de KRACKE où l'on trouva 2.700 G. B dont 0 poly. fut mortel.

La ponction sternale donnerait sans doute des éléments pronostiques plus importants.

Le pronostic dans l'ensemble donc *douteux*, difficile à établir (30 morts sur 42 cas dans notre liste) dépend encore du **traitement** mis en œuvre : Avant tout : cessation immédiate du médicament ; essentiellement, injections de pentose nucléotide ; accessoirement : transfusions, carbone intra-veineux, extraits de foie.

Interprétation.

1. Pour certains, il s'agirait d'une simple **action toxique** étant donné qu'il y a presque toujours eu des doses fortes et prolongées.

C'est l'avis notamment de RIETTI, et aussi de KRACKE, qui opposent les agranulocytoses du 1162 à celles par exemple du pyramidon ou de l'amidopyrine qui suivent souvent l'administration d'une dose unique de produit, et seraient plutôt des réactions allergiques. MORGAN et DETWEILER considèrent que « l'agranulocytose ne se

développe qu'avec des doses supérieures à 50 gr. quoique l'apparition de leucopénie ne soit pas toujours en rapport avec la dose totale de médicament absorbé ».

2. Mais pour bien des auteurs, *ce rôle de la prédisposition individuelle* déjà mis ainsi en évidence pour les modifications légères, est considéré comme nécessaire à la production des agranulocytoses mortelles ; celles-ci seraient dues le plus souvent à un **phénomène allergique**, à une *idiosyncrasie*.

Telle est l'opinion notamment de FITZ, de HUGH, de MARSHALL, de CAMPBELL, de WHITBY (« comme avec l'aminopyrine », disent-ils). Il a d'ailleurs été rapporté d'autres cas de réactions allergiques au 1162. MONTE SALVIN, par exemple, a rapporté un cas d'hypersensibilité au 1162. Il s'agissait d'un homme de 22 ans atteint d'urétrite gonococcique, qui ayant reçu deux comprimés de 0,65 gr. de 1162 après un repas, puis deux semblables au coucher, présenta un prurit intense, une crise d'éternuements avec dyspnée et larmoiement. La leucocytose fut, chez lui, trouvée normale.

Dans l'observation de TZANCK, il semble s'agir d'une véritable *sensibilisation*.

Le malade était un polysensibilisé (asthmatique qui faisait des accidents d'iodisme et était intolérant également à d'autres médicaments) ; il toléra bien une première cure de 693 puis 2 gr. par jour pendant 3 jours suffirent à déclencher l'agranulocytose.

On peut noter encore en faveur de cette nécessité d'une prédisposition individuelle :

— Certains faits qui ont été rapportés de *tolérance* particulièrement frappante,

comme celui de JENNIGS et SOUTHWELL SANDER qui reçut 310 gr. de 1162 en 3 mois sans aucune modification des leucocytes à des examens répétés, et celui de R. MARTIN qui en reçut 20 gr. par jour jusqu'à 500 gr. en tout sans aucun accident.

— le fait aussi qu'on n'a jamais pu arriver à reproduire ces agranulocytoses par l'*expérimentation*.

3. En fait, il n'est pas toujours facile de savoir si la chimiothérapie a eu un rôle exclusif ou simplement déclenchant.

Certains, comme par exemple BRUNN, estiment que l'agranulocytose peut être liée — soit à une dose habituellement élevée — soit à une idiosyncrasie. Cette **position mixte** nous paraît correspondre le mieux à l'ensemble des faits.

IV

Action comparée des différents produits.

Nous avons vu qu'il a été publié beaucoup plus d'accidents graves dus au 1162 qu'au 693.

Les dépressions leucocytaires légères semblent également beaucoup plus fréquentes au cours des traitements par 1162.

Ces faits proviennent-ils seulement de ce que, suivant par exemple l'opinion d'ERSKINE et JOHNSON, les résultats supérieurs obtenus par le 693 avec des doses moindres que celles nécessaires avec le 1162, amoindrissent le risque de phénomènes toxiques, alors que la toxicité des 2 produits serait comparable ? Ou bien cela indique-t-il réellement une *moindre toxicité du 693* ? Cette opinion semble celle de la plupart des auteurs, et coïncide également avec les résultats de l'expérimentation.

L'emploi beaucoup moins fréquent des autres produits ne permet pas de tirer de notre étude une comparaison légitime avec le 1162 et le 693.

Notons que BERTHOUX attribue les modifications leucocy-

taires dues au 1162 (comme les cas de méthémoglobinémie et de sulfhémoglobinémie) à la présence dans sa formule du groupe NH^2 fixé sur le noyau benzénique libre. « Cette action sur le sang des amines benzéniques s'atténue, dit-il, si l'on bloque la fonction amine NH^2 comme ceci est réalisé dans de nombreux dérivés à chaîne latérale du 1162 : 693, 40. R. P., 109 M., etc... »

Travaux expérimentaux.

Les diverses recherches qui ont été effectuées **sur l'animal** n'ont donné que des résultats peu nets, incertains, souvent contradictoires ; dans l'ensemble négatifs.

DOMAGK (cité par LONG et BLISS, *Clin. and exp.*, p. 56) a constaté que le 1162 et ses dérivés n'amènent aucune modification de la formule sanguine des animaux d'expérience, et que le dérivé monométhylé produit une diminution de la leucocytose.

GAY et CLARK, en 1937, ont trouvé une légère élévation de la leucocytose avec augmentation des monocytes chez des lapins infectés expérimentalement par du streptocoque et traité par sulfamidochrisoïdine. Aucune manifestation dégénérative ne fut constatée sur les polynucléaires.

KREUTZMANN et CARR (1938) ne peuvent trouver aucune modification de la leucocytose après avoir donné 0,25 gr. de Néo-prontosil par kg de poids à des lapins, pendant 21 jours ; mais ils observent bien une légère dépression de la moelle osseuse.

MARSHALL, CUTTING et EMERSON (1938) n'ont trouvé aucune modification de la leucocytose chez 4 lapins et 2 chiens après administration prolongée de quantités importantes de 1162.

CHEN, chez le lapin (observation non publiée, citée par MARSHALL), et MARSHALL chez le chien ont constaté que l'injection de 1162, même à doses répétées ne provoquait aucune modification de la formule leucocytaire du sang périphérique.

WIEN (1938) donne comme résultat de son expérimentation sur les animaux, que le 693 n'était pas toxique pour le sang.

BIGLER, CLIFTON et WERNER ont essayé de reproduire chez l'animal l'agranulocytose par sulfamides. Ils concluent que l'on peut déterminer chez celui-ci une baisse de la leucocytose, mais que l'on n'arrive pas à créer une neutropénie.

HAGEMANN (cité par LONG et BLISS *id.*) dit que la souris traitée au Néo-prontosil pendant 14 jours montre un grand nombre d'éosinophiles dans la moelle osseuse à l'autopsie.

MOLITOR et ROBINSON (cité *id.*) ont constaté que des rats recevant du 1162 à doses importantes présenteraient une légère hyperplasie des éléments de la moelle osseuse.

FINKLESTONE et coll. ont constaté chez 6 lapins que le 1162 (1-2 gr. par jour) stimulait la production des poly. par la moelle osseuse.

Bien plus intéressants sont les résultats des expériences **in vitro**.

— FLEMING montre que le 693 n'a *aucune action délétère sur les leucocytes* aux concentrations qui peuvent être atteintes dans l'organisme par la thérapeutique.

Il utilise pour cela l'entérocoque qu'il a antérieurement montré insensible au 1162 et qu'il pense insensible de même au 693. Ce germe est tué en grand nombre dans le sang humain normal par l'action des leucocytes; ainsi plusieurs milliers d'entérocoques peuvent être ajoutés à 50 cc. de sang, à l'étuve, sans que se développe plus d'une ou deux colonies. Cependant si un corps chimique est

mêlé au sang à une concentration qui nuit aux leucocytes, la croissance des entérocoques est beaucoup plus grande. Or, du sang infecté d'entérocoques fut mêlé à volume égal à des solutions de 693 et placé à l'étuve. Au bout de 24 heures, on compta les colonies et l'on compara le résultat à celui obtenu dans une expérience semblable avec un antiseptique ordinaire (ne nuisant pas non plus aux entérocoques : phénol). La différence était considérable. En effet, avec le 693 à toutes les concentrations jusqu'à la plus forte obtenue vraisemblablement en clinique, on ne voit se développer que le même nombre environ de colonies que dans l'expérience de contrôle (sans aucun corps chimique). « Il est donc certain que le 693 n'a aucune action délétère sur les leucocytes », conclut FLEMING.

— Le même auteur montre ensuite que dans du sang privé de ses leucocytes, le 693 n'a aucun pouvoir de tuer les pneumocoques, mais a un certain pouvoir bactériostatique, même à très petites doses. Il en est de même avec les streptocoques.

Par contre dans du sang défibriné contenant son nombre entier de leucocytes, le 693 empêche complètement la croissance des pneumocoques ou des streptocoques, même à de très fortes dilutions.

Donc, aucun effet bactéricide, mais en l'absence de leucocytes la croissance des germes est simplement retardée tandis qu'elle est complètement inhibée en présence de leucocytes. Ceux-ci sont donc *nécessaires à l'action du 693*.

Avec le 1162, les mêmes expériences donnèrent des résultats semblables mais montrant une moindre efficacité même en présence des leucocytes.

Cet auteur montre encore que l'adjonction de sérum immun au 693 dans du sang contenant ses leucocytes réalise un ensemble encore bien plus efficace. Il en conclut que *c'est en présence de 693 et de sérum immun spécifique réunis que les leucocytes fonctionnent de la façon la plus satisfaisante.*

MELLON, GROSS et COOPER ont observé de même que le sang humain entier était sensiblement plus bactéricide que le sang privé de 80 % de ses leucocytes, avec la même concentration de sulfamide (1/10.000) ce qui suggère, disent-ils, que les *leucocytes augmentent l'action destructrice du médicament.*

— FINKLESTONE et coll. ont étudié, *in vitro*, l'action du 1162 sur les leucocytes, au point de vue *mobilité et phagocytose.*

Ils firent des préparations de leucocytes vivants par la méthode de Paine (1935) et les mêlèrent à une solution de Tyrode contenant 1 p. 1.000 de 1162. L'observation pendant 6 heures ne montra aucune modification dans l'aspect de la motilité des leucocytes. Après une exposition de 30 minutes à l'action du 1162, l'observation ne montra aucune modification nette de l'activité phagocytaire.

Le 1162, concluent-ils, *ne semble pas modifier l'activité des leucocytes.*

— OSGOOD enfin, conclut de plusieurs séries d'expériences *in vitro*, que le 1162 permet dans une certaine mesure à la phagocytose par les leucocytes de tuer les organismes qu'ils étaient, sans lui, incapables de tuer.

Mais il leur semble aussi que l'action du 1162 est *largement indépendante des leucocytes.*

*Applications au problème
du mécanisme d'action des sulfamides.*

Rappelons que le contraste, en effet, entre leur inactivité *in vitro* et leur activité remarquable *in vivo* élimine l'idée que ce soit des antiseptiques immédiats et directs. DUREL classe en 3 groupes les hypothèses en présence :

1. Stimulation des forces de défense normales de l'organisme.
2. Affaiblissement de la vitalité du germe détruit secondairement par les forces de défense normales ;
 - par affaiblissement du pouvoir capsulogénétique (LEVADITI).
 - par gêne apportée à la croissance des germes : altération de la faculté de reproduction (LONG et BLISS, AULNY) ; empêchement à utiliser pour leur croissance le milieu protéinique (LOCKWOOD) ; croissance empêchée par une action anticatalytique (R. MELLON).
3. Transformation en une substance directement bactéricide (MAYER).

Les *résultats cliniques* vont nettement à l'encontre de celles du 1^{er} groupe d'hypothèses attribuant un rôle essentiel à la phagocytose puisqu'elles montrent que lorsque les sulfamides agissent sur les leucocytes, c'est pratiquement toujours dans un sens nettement défavorable à une phagocytose intense, et, en outre, que leur efficacité est sans rapport aucun avec leur action sur les leucocytes.

L'*expérimentation sur l'animal* qui montre si bien l'efficacité du médicament, ne montre cependant, chez lui, aucune action nette sur les leucocytes, ce qui contribue à faire paraître cette efficacité indépendante de ceux-ci.

Néanmoins les résultats de l'*expérimentation in vitro*, comme nous venons de le voir, montre que la présence des leucocytes est utile, nécessaire peut-être, à cette action anti-bactérienne. Ce dernier renseignement semble en faveur du 2^e groupe d'hypothèses plus que du 3^e.

Nous voulions seulement signaler ici ces quelques éléments que peut apporter notre étude, dans ce débat.

Conclusions.

Il semble prouvé maintenant que les dérivées sulfamidés peuvent déterminer, chez l'homme, une *dépression leucocytaire portant essentiellement sur les polynucléaires*, inconstante mais fréquente, de degré extrêmement variable, où la prédisposition individuelle joue certainement un rôle important. On peut, en effet, distinguer trois ordres de faits :

- les cas habituels où il y a simple accélération de la courbe de guérison normale;
- les cas fréquents où la courbe leucocytaire est empreinte d'un élément plus ou moins marqué de toxicité,
- les quelques cas, enfin, où cette courbe prend une allure franchement toxique (agranulocytoses).

Ces faits sont beaucoup plus rares avec le 693 qu'avec le 1162.

L'*expérimentation sur l'animal* ne donne aucun résultat net. *In vitro*, par contre, elle semble montrer nettement l'utilité, peut-être la nécessité, de la présence des leucocytes, à l'action antibactérienne des sulfamides.

Cependant il est clair que les résultats cliniques vont nettement à l'encontre des hypothèses attribuant un rôle essentiel à la phagocytose.

Ce sont là les éléments qu'apporte notre étude au problème du mécanisme d'action des sulfamides.

Au point de vue pratique, ressort de nos résultats la nécessité de certaines précautions.

Il faut se garder de donner des doses totales inutilement élevées. Il y a intérêt à frapper fort immédiatement et à ne pas avoir à prolonger le traitement. Il faut éviter de le donner en cures séparées.

Il est important de surveiller le malade au point de vue sanguin. Les modalités de cette surveillance sont très variables suivant les auteurs. Certes, il ne semble pas utile d'aller jusqu'à réclamer, comme certains (MORGAN et DETWEILER), un examen de sang quotidien pendant tout le traitement, ni même comme bien d'autres, systématique avant tout traitement sulfamidé (De telles précautions, ou du moins des examens précoces et répétés, nous paraissent utiles, cependant, chez les sujets connus comme particulièrement susceptibles de sensibilisations, asthmatiques, eczémateux...).

D'une façon générale, il nous semblerait une bonne règle de faire des examens de sang (numération, formule) répétés si la dose dépasse 20 gr. ou, en tout cas, à partir du 10^e jour de traitement. Si apparaissent une leucopénie ou surtout une neutropénie, une extrême prudence s'impose dans la poursuite

du traitement pour laquelle il faudra en tout cas répéter quotidiennement les examens de sang, afin de cesser assez tôt le médicament si ces troubles montrent une tendance à s'accroître.

Vu : le Président de la thèse,
M. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer:
Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure
chargé des fonctions de
Recteur de l'Académie de Paris.
CH. MAURAIN.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

BIBLIOGRAPHIE

Agranulocytoses (voir p. 45, 46, 47).

- AGRANAT, DREOSTI et ORDMAN. — Traitement de la pneumonie par le 693. *Lancet*, 1939, I, p. 1309 (11 fév. 1939).
- ALESSANDRI et collaborateurs. — Traitement de la pneumonie par le 693. *P. M.*, 11-14 sept. 1940, p. 709.
- BABONNEIX. — Le traitement de la pneumonie par le 693. *Gaz. hôp.*, 15-18 janv. 1941, p. 46.
- BARBEILLON et NICOLAIDIS. — Action des sulfamides sur l'organisme et notamment sur le sang. *Journ. des Prat.*, n° 41, 8 oct. 1938, p. 657-660.
- BARBIER et collaborateurs. — 23 cas de pneumonie traités par le sulf. *P. M.*, 1939, p. 754.
- BARNETT et collaborateurs. — The treatment of pneumococcal inf. in Infants and children with 693. *J. A. M. A.*, 112, 518, 1939.
- BETHOUX. — La therap. anti. inf. par les dérivés sulf. dans la pratique médicale courante. *Gaz. méd. de France*, 15 nov., 15 déc. 1940.
- BIGLER, CLIFTON et WERNER. — La réaction des leucocytes au 1162. *J. A. M. A.*, 110, n° 5, 29 janvier 1938, p. 343-349.
- BRITTON et HOWKINS. — Action du 1162 sur les leucocytes. *Lancet*, 1938, II, p. 718, 24 sept. 1938.
- BRUNN. — Action de la streptomide sur les leucocytes. *J. A. M. A.*, 1939, A, p. 374.

BURNETT. — In article d'AGRANAT et collaborateurs.

CAMPBELL. — Effets du 1162 sur les chiffres globulaires. *Lancet*, 1938, I, p. 247.

COUNCIL on Pharmacy and Chemistry, 6 mai 1939. *J. A. M. A.*, 112, p. 1830.

DELORE et DEVANT. — Sur l'action du traitement sulf. dans les pneumopathies aiguës. Soc. méd. hôp. Lyon, avril 1939.

DREOSTI. — In article d'AGRANAT.

DUREL (P.). — Thérapeutique sulfamidée. Paris, 1940.

ERSKINE et JOHNSON. — Chimiothérapie de la gonorrhée par le 693. *Lancet*, 1938, II, 1162.

EVANS et GAISFORD. — Chimiothérapie des pneumococcies et d'autres inf. *Lancet*, 1938, I, 1305.

— Le traitement de la pneumonie par le 693. *Lancet*, 1938, II, 14-19.

FINKLESTONE et collaborateurs. — *Lancet*, 1937, II, 792.

FLEMING. — L'action antibactérienne « in vitro » du 693 sur les pn. et les str. *Lancet*, 1938, II, p. 74.

FLIPPIN, LOCKWOOD et collaborateurs. — Le traitement de la pn. par le 693. *J. A. M. A.*, 1939, II, 529-534.

GAY et CLARK. — *J. exp. med.*, 1937, 66, 535.

GUNNAR ALSTED. — Traitement de la pn. par le 693. *Lancet*, 1939, I, 869.

— Recherches sur la F. S. *Ugeskriftforlaeger*, 20.4.39, p. 480.

IVES (R. F.). — Traitement de l'angine strepto et agranulocytaire par prontosil et 1162. *Ann. Int. Med.*, 12, 882, 1938.

JENNIGS et SOUTHWELL SANDER. — L'anémie et l'agranulocytose au cours du traitement par le 1162. *Lancet*, 1937, II, p. 898.

JOLTRAIN et LEMPÉRIÈRE. — Pneumococcies pulm. et traitement sulf. *P. M.*, 25-28 sept. 1940, p. 763.

- KRACKE. — Relation de la chimioth. avec les états neutropéniques. *J. A. M. A.*, 111, A, 1255, 1^{er} oct. 1938.
- KREUTZMANN et CARR. — Proc. Soc. exp. biol. N. Y., 1938, 49.
- LACASSAGNE et MASSIA (Mme). — Ex. du sang chez 40 mal. traités par le 1162 F. *Bull. de Dermato*, 9 mai 1938, p. 766-777.
- LLOYD et ERSKINE. — Chimiothérapie des pneumococcies et d'autres inf. *Lancet*, 1938, I, p. 1305-1306.
- LONG et BLISS. — The Clinical and Experimental use of 1162, 693 and allied compounds (p. 282-p. 58). *Ann. int. med.*, 11, 575, 1937.
- MARSHALL, CUTTING et EMERSON. — Toxicity du 1162. *J. A. M. A.*, 110, 252, 22 janv. 1938.
- MASSEL. — Studies on the use of Prontylin in rheumatic Fever. *New. Engl. J. Med.*, 216, p. 487, 18 mars 1937.
- MASSON. — Dagénan et formule sanguine. *Le Scalpel*, 9 déc. 1939, p. 1611.
- MELLON, GROSS et COOPER. — Sulfanilamidetherapy of Bacterial Inf.
- MELTON et BECK. — Action thérap. du 683 dans les inf. urinaires. *Lancet*, 1939, I, p. 867, 15 avril 1939.
- MONTÉ SALVIN. — Hypersensib. au 1162. *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- MORGAN et DETWEILER. — Etude hémat. de 76 cas de pneumonie traités par le 693. *J. Labor. Clin. Med.*, 5 déc. 1939.
- OSGOOD. — *J. A. M. A.*, 110, p. 372, 29, I, 1938.
- PAUL (J.), LIMARZI (L.). — Action toxique et thér. du 1162 sur le sang et sur la moelle. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, janv. 1940, p. 29.
- RIETTI. — Les agran. médicamenteuses. *P. M.*, 17-20 avril 1940, p. 419-420.
- TELLING et OLIVER. — Un cas de pn. massive, traitée par 693. *Lancet*, 1938, I, 1391-93, 18 juin 1938.

TOURAINE et BACHET. — Agran. au cours d'une cure arsenio-bismuthique. Traitement par ... et 1162. Guérison. Soc. Fr. Derm. Syph., 9 fév. 1939.

TRUMPER. — *New. Engl. J. Med.*, 13 mai 1937, p. 857.

WIEN. — Toxicité du 693. *Quart Jl of Pharma. and Pharm.*, vol. XI, n° 2, 1938, p. 217-224.